PROGNOSE DES SCHILDDRÜSENKARZINOMES

Monika Kress-Sander

1979

Aus der 2. Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Professor Dr. H. Zimmermann)

PROGNOSE DES SCHILDDRÜSENKARZINOMES

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

M o n i k a K r e s s - S a n d e r

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
gez.:
Professor Dr. Reinauer

Referent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Wildmeister

Korreferent
gez.: Professor Dr. Horster

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A	Historischer Überblick	1 - 3
B	Nomenklatur und Klassifikation	4 - 17
C	Fragestellung	18
D	Methodik	19 - 27
a)	Klinische Voruntersuchung	20 - 23
	1) Allgemeine Daten	
	2) Szintigraphie der Schilddrüse	
	3) Schilddrüsenaspirationspunktion	
b)	Konsequenzen in der Therapiewahl	24 - 25
	1) Radikale Operation	
	2) Radiojodbestrahlung	
	3) Externe Hochvolttherapie	
	4) Kombinationstherapie mit Radionukliden und externer Hochvolttherapie	
c)	Hormonsubstitution bei Schilddrüsenkarzinompatienten	26
d)	Kontrolluntersuchungen	26 - 27
E	Ergebnisse	28 - 47
1)	Übersicht über das gesamte Krankengut	28 - 33
2)	Übersicht über die einzelnen Karzinomgruppen	34 - 46
	a) Gruppe des papillären Schilddrüsenkarzinoms	
	b) Gruppe des papillär-follikulären-Schilddrüsenkarzinoms	
	c) Gruppe der follikulären Schilddrüsenkarzinome	
	d) Gruppe der entdifferenzierten Schilddrüsenkarzinome	
	e) Gruppe des medullären Schilddrüsenkarzinoms	

Seite

f) Gruppe des Plattenepithelkarzinoms der Schilddrüse

g) Das Schilddrüsensarkom

h) Gruppe der malignen Onkozytome

3) Diagnostische Wertigkeit der Interpretation des Schilddrüsenszintigrammes bei einem Schilddrüsenkarzinom 46 - 47

F Diskussion 48 - 66

G Zusammenfassung 67

Literaturverzeichnis

Lebenslauf.

A: Historischer Überblick

PARACELSUS (1493 - 1541) mutmaßte, daß ein progredientes Kropfwachstum als ein prognostisch ungünstiges Zeichen zu werten ist (200).

Lange Zeit war der anatomische Aufbau und die Funktion der Schilddrüse unklar. VATER (1684 - 1751) glaubte z.B., daß die Drüse einen sich in den Larynx öffnenden Kanal besitze, durch den Sekrete in den Ösophagus abgegeben würden (235, 159).

Später vertraten Ärzte des beginnenden 19. Jahrhunderts die Ansicht, die Schilddrüse könne nach einer "Entzündung in einem lymphatischen Kropf (Struma lymphatica Waltheri)" übergehen, aus dem sich oft ein "Cirrhus (Struma cirrhosa Waltheri)" entwickle (240). Hieraus könne ein Karzinom mit Infiltration der Luftröhre und der Halsmuskeln entstehen (90). Die Bezeichnung gab damals schon Anlaß zu Verwirrung, da die "Alten" jede verhärtete Drüse mit dem Namen "Cirrhus" belegten. Eine bösartige Geschwulst lag nicht immer vor (159). Hier schon wurde das Problem der Nomenklatur der bösartigen Schilddrüsenerkrankungen angedeutet, das immer noch in der Diskussion steht.

Weitere Problematik erwuchs aus der Fragestellung der totalen Schilddrüsenextirpation und ihrer Folgen. Zu Beginn des 19. Jahrhunderts exstirpierte Dupuytren die Schilddrüse (1808) mit letalem Ausgang (65).

Mitte des 19. Jahrhunderts entspann sich zwischen Theodor KOCHER (1841 - 1917) und den Brüdern REVERDIN (Jacques Louis und Auguste) ein Prioritätsstreit über die Frage, wer zuerst die Ausfallserscheinungen nach totaler Kropfextirpation entdeckt habe. Hier wurde das Problem der heute selbstverständlichen postoperativen Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie deutlich (152, 212).

Wichtig erschien die Erwähnung der ersten Monographien über Verlauf, Prognose und Behandlung des bösartigen Kropfes (167, 179). Der "primäre Krebs der Schilddrüse" war demnach häufiger als das Sarkom der Schilddrüse. LÜCKE (179) unterschied den "einfachen Drüsenkrebs", den "atrophierenden Krebs" und den "Cirrhus". Meist wurde seine Entwicklung erst nach dem 35. bis 40. Lebensjahr beobachtet. Die Krankheitsdauer betrug oft Jahre (159).

Als Malignitätskriterien wurde ein progredientes Strumawachstum herausgestellt, verbunden mit "Lymphdrüsenschwellungen"und "cervikalen Schmerzen" (159). LÜCKE

und LEBERT (167, 179) beschränkten die Therapie auf eine symptomatische Behandlung des Patienten. Die Prognose war ihrer Ansicht nach infaust.

Die ersten histo-pathologischen Arbeiten wurden durch VIRCHOW (1965), MÜLLER (1870), KAUFMANN (1878), von EISELSBERG (1901) veröffentlicht und von De QUERVAIN (1941) und WARREN (1953) weitergeführt (70, 141, 192, 209, 237, 241). MÜLLER (192) beschrieb 1870 zwei Fälle eines "Zylinderepithelkrebses" der Schilddrüse. Konstant nachweisbar war der "drüsige Charakter"; dieser wurde bei den "cirrhösen Formen" durch bindegewebige Strukturen zerstört.

Die histo-pathologische Einteilung der einzelnen Schilddrüsenkarzinome, die primäre Therapie und die Schilddrüsenhormonsubstitutionsbehandlung blieb dem 20. Jahrhundert vorbehalten (1, 3, 4, 12, 13, 14, 22, 23, 26, 31, 37, 39, 47, 53, 58, 60, 72, 86, 94, 100, 103, 107, 116, 119, 121, 122, 131, 137, 188, 206, 207, 214, 224, 234, 238).

B: Nomenklatur und Klassifikation

Die histologische Einteilung der Adenoma nach WEGELIN (1926) gilt als erste deutschsprachige verbindliche Nomenklatur der gutartigen Schilddrüsentumoren (242).

WEGELIN unterschied folgende Adenome:

a) parenchymatöse Formen: das trabekuläre Adenom
das tubuläre Adenom
das mikrofollikuläre Adenom

b) z.T. parenchymatöse Formen,
z.T. Kolloidformen: großzellig-eosinophiles Adenom

c) Kolloidformen: das makrofollikuläre Adenom
das makrofollikulär-papilläre Adenom.

Diese Einteilung erschwerte die Klassifizierung der Karzinome aus folgenden Gründen:

Die meisten europäischen Autoren bezeichneten nur solche Tumoren als Karzinom, die auch in der Einzelzelle Kriterien der malignen Entartung aufwiesen. Die höher differenzierten

Tumoren wurden als maligne Adenome bezeichnet (199). In der angelsächsischen Literatur wurden auch hochdifferenzierte Tumoren (Nachweis von Kapsel- und Gefäßeinbrüche sowie Metastasen) als Karzinom bezeichnet (186, 187, 226).

WARREN und MEISSNER (241) wählten für das gutartige Schilddrüsenadenom nachfolgende Einteilung:

a) das embryonale Adenom
b) das fetale Adenom
c) das Hürthle-Zell-Adenom
d) das Kolloïdadenom
e) das papilläre Adenom.

Die Schwierigkeiten in der Klassifizierung der Schilddrüsenmalignome kommen in verschiedenen Publikationen zum Ausdruck:

1) von ALBERTINI (1955) (3)

a) malignes Papillom
malignes papilläres Adenom
papilläres Adenokarzinom

b) metastasierende Adenome
organoides Schilddrüsengewebe
wuchernde Struma

c) solides Karzinom

d) anaplastische Karzinome
metaplastische Karzinome
nicht epitheliale Malignome

2) WOOLNER et al. (1961) (253)

a) papilläres Karzinom
b) follikuläres Karzinom
c) solides Karzinom mit amyloidem Stroma
d) anaplastisches Malignom

3) YOUNG (1968) (107)

Adenome
a) follikulär
b) foetal
c) embryonal
d) papillär
e) atypisch

Karzinome a) papilläres Karzinom

b) follikuläres Karzinom

aa) abgekapselt oder angedeutet invasiv

bb) invasiv

c) medulläres (solides) Karzinom

d) anaplastisches Karzinom

e) Schaumzellen-Karzinom

Mesenchymale Malignome

a) maligne Lymphome

b) maligne Teratome

1969 versuchte die WHO eine allgemein verbindliche Nomenklatur und Klassifikation einzuführen:

4) WHO (1969) (234)

Schilddrüsentumoren

I maligne epitheliale Tumoren

A: Tumoren, die zugeordnet werden können

a) differenzierte Typen

aa) follikuläres Karzinom

bb) papilläres Karzinom

b) undifferenzierte Typen

aa) anaplastisches Riesenzellkarzinom

bb) kleinzelliges Karzinom

cc) spindelzelliges Karzinom

dd) pleomorphes Karzinom

c) medulläres Karzinom mit amyloidem Stroma

B: Tumoren, die nicht zugeordnet werden können

a) nicht abgekapselte, sklerosierende Karzinome

b) eosinophile Karzinome

c) hellzellige Karzinome

d) schaumzellige Karzinome

II Sarkome

III Maligne Hämangiotheliome

IV Maligne Lymphome

V nicht klassifizierte Tumoren

VI Metastasen.

Weitere Klassifikationen publizierten HEDINGER (1970) und WERNER (1971):

5) HEDINGER (1970) (109)

Struma benigna

a) Struma diffusa (diffuse Hyperplasie)
   - parenchymatosa
   - kolloides
   - mit knotiger Hyperplasie

b) Struma nodosa (Adenom)
   - parenchymatosa
     - mikrofollikulär
     - trabekulär
   - tubulär
     - großzellig-kleinalveolär
   - kolloides
     - makrofollikulär
     - makrofollikulär-papillär

c) Struma diffusa et nodosa

Struma maligna

a) malignes Papillom
   metastasierendes Adenom
   wuchernde Struma Langhans

b) undifferenzierte Karzinome

solides Karzinom

Zylinderzell-Karzinom

Pflasterzell-Karzinom

c) Sarkome

Spindelzell-Sarkom

Lympho-Sarkom

Reticulo-Sarkom

Hämangioendothelium

6) WERNER (1971) (244)

Benigne Tumoren

Adenome

follikuläre

papilläre

atypische

Teratome

Maligne Tumoren

Karzinome

a) papilläre

rein papillär

gemischt papillär-follikulär

b) follikulär

rein follikulär

klarzellige

oxyphile

c) medulläre

d) undifferenzierte

kleinzellige

riesenzellige

epidermoidzellige

e) andere maligne Tumoren

Lymphome

Sarkome

Metastasen

Besonders schwierig erschien die Klassifizierung der Schilddrüsentumoren, wenn man die Vielfalt der histologischen Muster berücksichtigen will.

7) LIETZ (1973) (172)

Benigne Tumoren der Schilddrüsen-Adenome

a) papilläres Adenom

b) follikuläres Adenom

aa) makrofollikulär

bb) normofollikulär

cc) mikrofollikulär

dd) trabekulär

besondere cytologische Differenzierungen

oxyphiles Adenom

hellzelliges Adenom

c) atypisches Adenom

d) C-Zellen-Adenom

e) mesenchymale Tumoren

f) Teratome

g) andere benigne Tumoren

Maligne Tumoren der Schilddrüse

I Karzinome

a) papilläres Karzinom

aa) ausschließlich papilläres Karzinom

bb) gemischt papillär-follikuläres Karzinom

cc) Sonderform

okkult sklerosierendes Karzinom

b) follikuläres Karzinom

aa) trabekulär

bb) follikelbildend

cc) Sonderformen

oxyphil oder hellzellig

c) Medulläres Karzinom

d) Undifferenziertes Karzinom

Zelltyp:

Kleinzellig, großzellig, pleomorph, epidermoid, oxyphil oder hellzellig

Strukturtyp:

diffus, solid oder "mixed pattern"

II Sarkome

a) ohne Stromabildung: malignes Lymphom

b) mit Stromabildung: Fibrosarkom
osteoplastisches Sarkom
malignes Hämangioendotheliom

III Malignes Teratom

IV Sekundäre Tumoren (Metastasen)

8) DeGROOT (1975) (56) schlägt folgende Einteilung vor:

I Gutartige Adenome

a) follikulär

aa) kolloidale

bb) embryonale

cc) fetale

b) papilläre

c) Teratome

II Maligne Tumoren

a) differenzierte

aa) papilläres Adenokarzinom

bb) papillär und follikulär gemischte Karzinome

cc) follikuläre Adenokarzinome

dd) medulläre Karzinome

b) undifferenzierte

aa) kleinzellige

bb) riesenzellige

cc) Karzinosarkom

c) Übrige

aa) Lymphome, Sarkome

bb) Epidermoidzell-Karzinome

cc) Fibrosarkom

dd) Metastasen

Auf einer Tagung Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie in Hamburg (1971) wurde folgende Klassifikation der Schilddrüsentumoren vorgeschlagen (151):

1) Karzinome

1.1. Differenzierte Karzinome

1.1.1. follikuläre Karzinome

1.1.2. papilläre Karzinome

1.2. undifferenzierte (anaplastische) Karzinome

1.2.1. kleinzellig

1.2.2. spindelzellig

1.2.3. polymorphzellig (riesenzellig)

1.3. C-Zell-Karzinom

1.4. Plattenepithel-Karzinom

2. Sarkome

2.1. Fibrosarkom

2.2. andere Sarkome

3. verschiedenartige Malignome

3.1. Karzinosarkom

3.2. maligne Hämangioendotheliome

3.3. malignes Lymphom

3.4. malignes Teratom

4. nicht klassifizierbare maligne Tumoren

5. tumorähnliche Veränderungen

6. Metastasen extrathyreoidale Tumoren

Der Verlauf des Tumorleidens ist in erster Linie vom histologischen Typ und damit von der Invasivität des Malignoms abhängig. Dies erfordert eine Frühdiagnose und eine verbindliche Einteilung in Tumorstadien. Auch bei den Schilddrüsenmalignomen hat sich die Stadieneinteilung nach dem TNM-System (Primärtumor-regionaler Lymphknotenbefall-Fernmetastasen) bewährt (151).

T (Primärtumor)

T O nicht tastbarer Tumor

T 1 kleiner solider Tumor, gut verschieblich

T 2 großer, die Schilddrüse deformierender Tumor oder multiple Tumoren in beiden Lappen, gut verschieblich

T 3 in die Umgebung infiltrierter, fixierter Tumor

N (Befall regionaler Lymphknoten)

N O regionale Lymphknoten nicht nachweisbar

N 1 homolateral nachweisbare Lymphknoten, gut verschieblich

N 2 kontralateral oder bilateral nachweibare Lymphknoten, gut verschieblich

N 3 mit der Umgebung verbackene Lymphknoten

M (Fernmetastasen)

M O nicht nachweisbare Metastasen

M 1 nachweisbare Metastasen

Zusammenfassend hat sich für die Praxis folgende einfache Einteilung bewährt (97, 148, 150, 199):

a) differenzierte Adenokarzinome
   aa) follikulär
   bb) papillär
b) undifferenzierte oder anaplastische Karzinome
c) Sarkome
d) maligne Hämangioendotheliome
e) nicht näher differenzierte Karzinome

Das Schilddrüsenmalignoma ist eine seltene Erkrankung. Es ist unter allen Karzinomen mit etwa 0,5 % beteiligt (114, 115, 116, 127, 128, 148, 171). Schilddrüsenkarzinome stehen an elfter Stelle der Krebstodesfälle (134).

Nachfolgend werden die Kriterien der Malignität einer Geschwulst, hier speziell des Schilddrüsenmalignoms herausgestellt. Eine wahrscheinliche Bösartigkeit liegt vor, wenn klinisch

a) schnelles Wachstum eines Schilddrüsenknotens,
b) harte Konsistenz eines Knotens,
c) geringe Verschieblichkeit eines Knotens,
d) indolente Lymphknoten am Musculus sternocleidomastoideus nachgewiesen werden können (128).

Eine Malignität ist bewiesen durch den histo-pathologischen Nachweis von

a) karzinomatöse Zellen
b) Gefäßeinbrüche
c) Infiltration des umgebenden Gewebes durch Karzinomzellen und
d) lymphogene oder hämatogene Metastasierung.

C: Fragestellung

Die epikritische Untersuchung von Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom soll folgende Fragen beantworten:

Welche Prognose ergibt sich

a) im Zusammenhang mit dem histologischen Befund

b) in Abhängigkeit von der Ersttherapie (Operation, Radiojodgabe, externe Bestrahlung)

c) in Bezug auf die kontrollierte Nachbehandlung sowie

d) aus dem Auftreten von Metastasen vor Einsetzen der Ersttherapie bzw. nach Einsetzen der Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie.

D: Methodik

Es wurden insgesamt 123 Patienten (27 Männer und 96 Frauen) mit einem Schilddrüsenmalignom untersucht. Diese Patienten wurden der Schilddrüsenambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Düsseldorf zwischen 1968 und 1974 zugewiesen.

Sie befinden sich in ständiger Überwachung der Schilddrüsenambulanz.

Der Einteilung des Patientengutes wurde die Nomenklatur der WHO (1969) (234) in Verbindung mit der 1973/1974 festgelegten Klassifikation der Schilddrüsentumoren anläßlich einer Tagung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (Sektion Schilddrüse) zugrunde gelegt (151, 197).

Eine Sonderstellung nimmt das sog. Onkozytom ein: es gibt eine benigne und eine maligne Form. Ein Synonym ist das Hürthle-Zell-Karzinom, wenn es sich um die maligne Verlaufsform handelt. Definitionsgemäß besteht dieser Tumor nur aus einer einzigen Zellart, der sog. Hürthle-Zelle. Es handelt sich um große Zellen mit stark eosinophil gekörntem Protoplasma; die Kerne sind groß, blaß und besitzen auffällig polyedrische Nukleolen. Mikroskopisch können auch follikuläre und papilläre Formationen vorkommen. Eine Klassifikation als Mischform scheint gerechtfertigt (199).

a) Klinische Voruntersuchung

Alle in dieser Arbeit berücksichtigten Patienten wurden einem einheitlichen Untersuchungsschema unterzogen.

1. Allgemeine Daten

Bei der erstmaligen Vorstellung des Patienten wurde eine allgemeine und eine spezielle Anamnese erhoben. Die Befunde unter Berücksichtigung der Fragen nach familiärer Belastung mit Schilddrüsenerkrankungen und Temperaturempfindlichkeit, gastrointestinale Beschwerden, Regelanamnese, Beschaffenheit der Haare und Haut, allgemeine Stimmungslage (Überreiztheit, Nervosität), cardialer Symptomatik und anderen Krankheiten wurden in einem seit Jahren eingeführten Schema eingetragen. Augensymptome und Veränderungen im Halsbereich wurden ebenfalls dokumentiert.

Inspektion und Palpation gaben Auskunft über Lage, Größe, Beschaffenheit und Verschieblichkeit der Schilddrüse. Eine Halsvenenstauung, Heiserkeit, ein Stridor und Lymphknotenvergrößerungen im Bereich des Musculus sternocleidomastoideus wurden registriert. Blutdruck und Puls wurden gemessen, die Hautbeschaffenheit und Tremor geprüft.

Bei begründetem klinischen Verdacht eines Malignoms erfolgten außer der routinemäßig durchgeführten Bestimmung des Gesamtthyroxins und Gesamttrijodthyronins im Serum bzw. bis 1972 des PBI, die Überprüfung des Blutbildes mit Differentialblutbild, der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, der Elektrophorese, der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen (Gamma-GT, GOP, GPT).

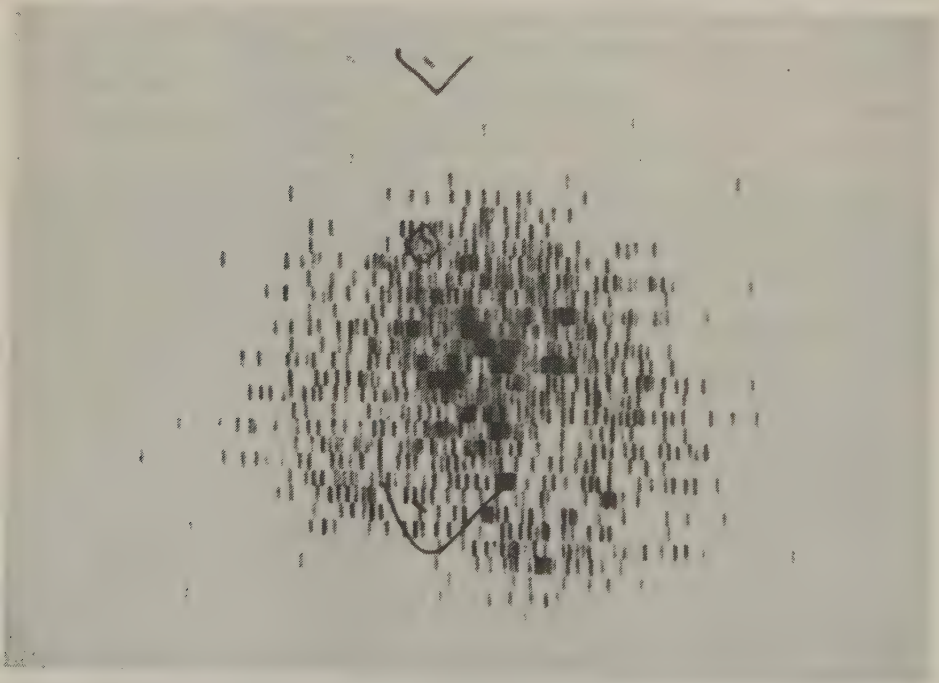
2. Szintigraphie der Schilddrüse

Für die Schilddrüsenszintigraphie wurde in der Regel ^{131}J in einer Dosierung von 30 - 60 µCi verwendet (8, 14, 26, 126, 145, 160, 189, 203, 214). Bei der Darstellung der Schilddrüse konnten die tastbaren Resistenzen als szintigraphisch kalt oder warm bzw. heiß klassifiziert werden.

Szintigramm der Schilddrüse

Von LAMOUREUX (165) und TURNER (233) wurden Schilddrüsenkarzinome beschrieben, die wohl ^{99}Tc, nicht aber ^{131}J anreicherten.

Röntgenologisch auffällige Knochen- oder Gewebsveränderungen wurden ebenfalls mitgeprüft zusammen mit der Frage einer möglichen Metastasierung.



Szintigraphisch kalte Knoten der Schilddrüse

3. Schilddrüsenaspirationspunktion

Bei "szintigraphisch kalten Knoten" wurden mittels der Feinnadelbiopsie Zellen zur zytologischen Untersuchung gewonnen. Man verwendete dazu eine 10 ml oder 20 ml-Rekordspritze mit arretierbarem Kolben und eine dünne Kanüle der Größe 12. Das zu punktierende Areal wurde mit zwei Fingern fixiert, nachdem man nach dem Einstich den Kolben der Rekordspritze arretierte. Der Punktionsbezirk wurde fächerförmig durchfahren. Durch den in der Spritze vorhandenen Unterdruck wurden Zellen aspiriert (50, 66, 83, 129, 136, 178, 245, 246).

Dieses Gewebematerial brachte man auf einen gut gereinigten Objektträger und strich es in üblicher Weise aus. Für den luftgetrockneten Ausstrich verwendete man die panoptische Färbung nach PAPPENHEIM (245). Die Treffsicherheit der Methode wurde bei guter Präselektion von erfahrenen Untersuchern mit 80 - 90 % angegeben (66).

b) Konsequenzen in der Therapiewahl

Bei begründetem Verdacht auf Vorliegen eines Malignoms wurden die Patienten über die Notwendigkeit einer Operation informiert. Dies wurde unbedingt erforderlich, da zytologisch falsch negative Befunde möglich sind (25, 81, 177, 217).

1. Radikale Operation

Die wichtigste therapeutische Maßnahme ist die mögichst radikale Operation, d.h., die totale Thyreoidektomie (128).

Intra operationem wurde durch mikroskopische Musterung des sog.Schnellschnittpräparates die Malignität bewiesen und der histologische Karzinomtypus geklärt. Die weitere Operationstaktik wurde durch das Ergebnis dieser entscheidenden Untersuchung bestimmt. Bei Vorliegen von Halslymphknotenmetastasen wurden diese gleichzeitig entfernt (112, 113, 114, 115, 151, 210).

2. Radiojodbestrahlung

1 Woche post operationem wurde ein Szintigramm durchgeführt, um evtl. noch vorhandenes radionuklidspeichernden Schilddrüsengewebe oder dann

erst sichtbar werdende Metastasen nachzuweisen (128). Bei indizierter Radiojodbehandlung wählte man eine Dosis zwischen 30 - 180 mCi, bei Einzeitbehandlungen wurden Herddosen von 40 000 bis 100 000 rd angestrebt (97, 152, 204, 210, 214).

3. Externe Hochvolttherapie

Die externe Röntgentherapie erfolgte bei entdifferenziertem Karzinom bzw. bei differenziertem Karzinom bei lokaler Inoperabilität. Da differenzierte Schilddrüsenmalignome relativ strahlenunempfindlich sind, müssen hohe Herddosen von etwa 6 000 rd appliziert werden, um eine ausreichende Wirkung zu erzielen (148, 150, 152).

4. Kombinationstherapie mit Radionukliden und externer Hochvolttherapie

In seltenen Fällen kann eine Kombination von Radiojodtherapie und externer Röntgenbestrahlung erforderlich werden. Angewendet wird sie bei operativ nicht zu entfernenden lokalen Metastasen oder Tumorresten (215).

c) Hormonsubstitution bei Schilddrüsenkarzinom-patienten

So früh wie möglich begann man postoperativ die Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen. Diese wurden derart hoch dosiert, daß eine euthyreote Stoffwechsellage erreicht wurde. Ziel dieser Behandlung war, eine postoperative Hypothyreose und eine TSH-Freisetzung durch die Hypophyse zu vermeiden. Gradmesser der Effektivität dieser Therapie sollte der TRH-Test sein (31, 47, 49, 128, 131, 143, 255).

Orientierender Parameter ist auch die Bestimmung des Gesamt-Thyroxins und des Gesamt-Trijodthyronins. Beim vorliegenden Untersuchungsgut wurden Werte zwischen 10 - 14 µg % für das Gesamt-Thyroxin und 150 - 160 ng % für das Gesamt-Trijodthyronin angestrebt. Der TSH-Basalspiegel im Serum sollte deutlich unterhalb der oberen Norm liegen (47).

d) Kontrolluntersuchungen

In etwa halbjährlichen Abständen wurden die Patienten einer szintigraphischen Kontrolle unterzogen. Dies kann ohne die Substitutionstherapie zu unterbrechen unter Stimulation mit TSH und hohen Radiojoddosen

(in der Regel 1 mCi) geschehen. Damit wurde radiojodspeicherndes restliches Schilddrüsengewebe oder Metastasen zur Darstellung gebracht (128).

Eine sorgfältige Überprüfung der klinischen Befunde (klinische Symptomatik mit Schmerzen im Halsbereich oder Skelett, Unwohlsein, Inappetenz, Gewichtsverlust, Stuhlunregelmäßigkeiten, Leistungsschwäche), des Lokalbefundes (erneuter Nachweis zervikaler Lymphknoten, Tumorwachstum im Halsbereich) und der Laborwerte (BSG, Blutbild, alkalische Phosphatase, Transaminasen und Elektrophorese) waren selbstverständlich.

Ebenso wurde Thyroxin und Trijodthyronin im Blut überprüft.

Wurden radiojodspeichernde Metastasen gefunden, erfolgte eine stationäre Aufnahme zur erneuten Radiojodbehandlung. Nichtspeichernde Metastasen wurden einer externen Bestrahlung unterzogen.

Eine medikamentöse Therapie mit Hemmsubstanzen, z.B. Bleomycin, wurde in Düsseldorf nicht durchgeführt. Patienten, die für eine derartige Therapie infrage kamen, wurden nach Essen überwiesen.

E: Ergebnisse

1. Übersicht über das gesamte Krankengut

In der Zeit von Januar 1968 bis Dezember 1974 wurden in der Schilddrüsenambulanz der 2. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Düsseldorf 123 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom betreut.

89 Patienten befanden sich in regelmäßiger Kontrolle,
24 Patienten wurden nicht regelmäßig kontrolliert,
113 Patienten lebten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung,
10 Patienten waren bereits verstorben. Die Todesursache war in 9 Fällen das zuvor diagnostizierte Schilddrüsenkarzinom, bei einem Patienten lag ein Magenkarzinom vor.

Das Patientengut ließ sich in folgende Karzinomgruppen aufgliedern:

88 Patienten erkrankten an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom (70,5 %). Davon hatten 35 Patienten ein papilläres, 34 Patienten ein gemischt papillär-follikuläres und 19 Patienten ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom. Als eigenständige Gruppe stellte man bei Zugehörigkeit zum differenzierten Schilddrüsenkarzinom die Gruppe mit einem medullären Karzinom heraus. (n = 7).

Abb. 1:

ÜBERSICHT ÜBER ALLE MALIGNOME DER SCHILDDRÜSE IN DER SCHILDDRÜSENAMBULANZ DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF FÜR DEN ZEITRAUM VON 1968 BIS 1974 (n = 123)

diff.Ca. = differenziertes Schilddrüsenkarzinom
entdiff.Ca. = entdifferenziertes Schilddrüsenkarzinom
med.Ca. = medulläres Schilddrüsenkarzinom
Plattenepithel-Ca. = Plattenepithelkarzinom

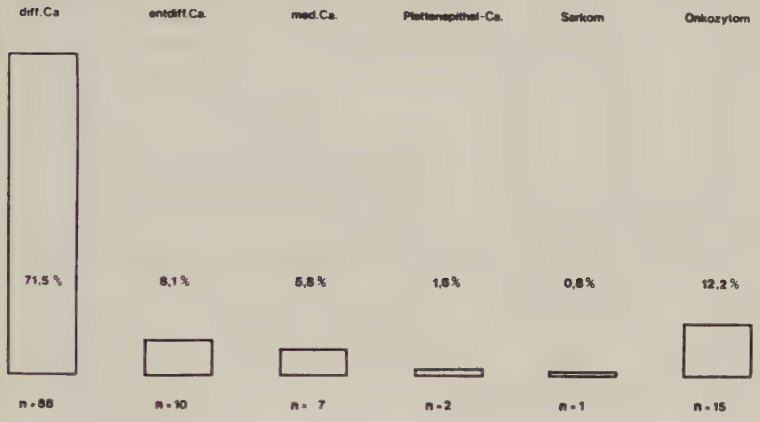


Abb. 2:

AUFGLIEDERUNG DER DIFFERENZIERTEN SCHILDDRÜSENKARZINOME MIT BERÜCKSICHTIGUNG DES GESCHLECHTES (n = 88)

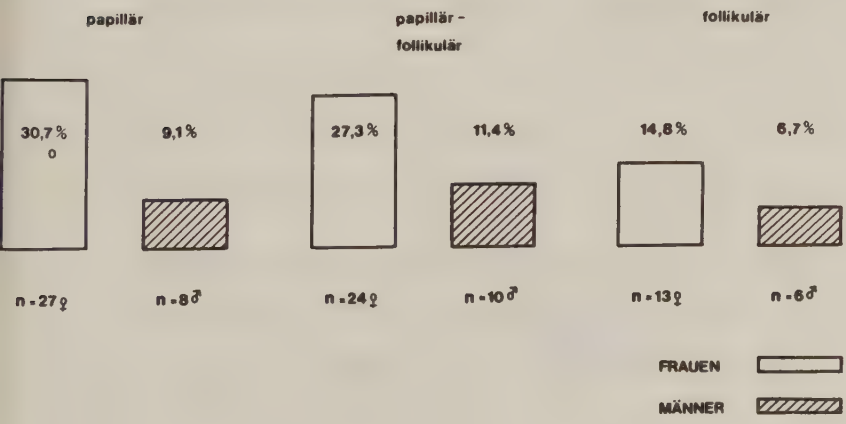


Abb. 2a:

AUFGLIEDERUNG DER DIFFERENZIERTEN SCHILDDRÜSEN-KARZINOMEN (n = 88)

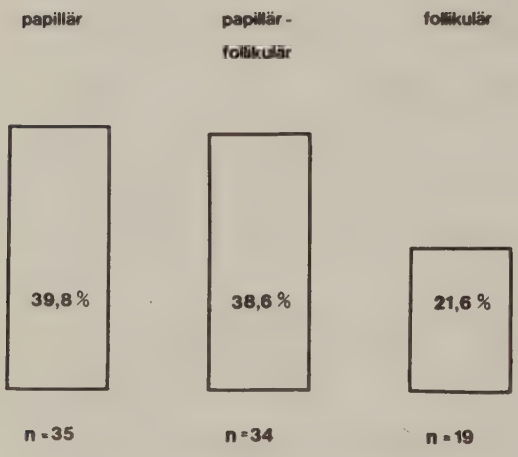
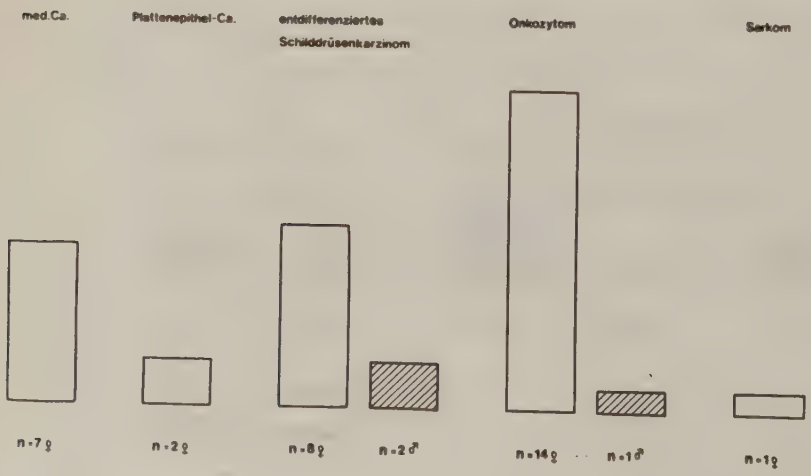


Abb. 3:

MEDULLARES SCHILDDRÜSENKARZINOM (MED. CA.), PLATTENEPITHELKARZINOM (PLATTENEPITHEL-CA.) UND ENTDIFFERENZIERTES SCHILDDRÜSENKARZINOM, ONKOZYTOM UND SARKOM DER SCHILDDRÜSE MIT BERÜCKSICHTIGUNG DES GESCHLECHTES (n = 35)

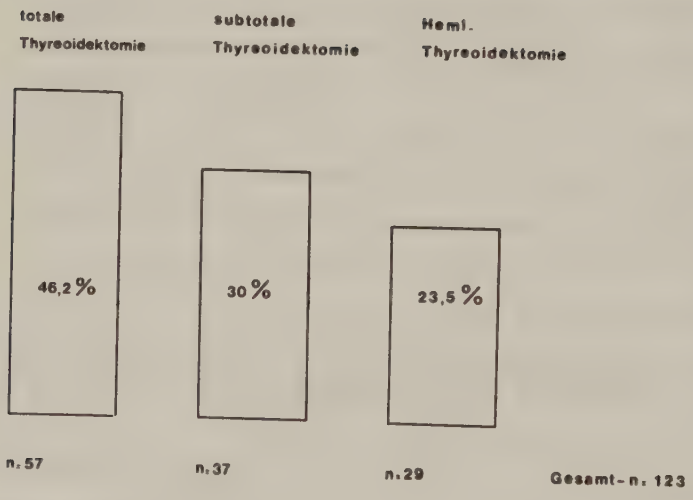


Bei 2 Patienten wurde ein Plattenepithelkarzinom nachgewiesen (2 Frauen), in einem Fall war ein Riesenzellsarkom der Schilddrüse die Ursache der malignen Erkrankung. Bei ingsgesamt 15 Patienten wurde ein malignes Onkocytom festgestellt (Abb. 1 - 3).

In den Abbildungen 2 und 3 wird das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten und die Zugehörigkeit zu den verschiedenen Karzinomarten dargestellt. Berücksichtigt man das gesamte Krankengut, zeigt sich ein Überwiegen weiblicher Patienten in einem Verhältnis von 4 : 1. Bei den differenzierten Karzinomen wurde ein Geschlechtsverhältnis von 2 : 1 errechnet. Die entdifferenzierten Karzinome wiesen bei 4 weiblichen Kranken einen männlichen Patienten auf. So beträgt das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten beim papillären Schilddrüsenkarzinom 3 : 1, bei der papillär-follikulären Form des differenzierten Karzinomes 2 : 1, beim follikulären Schilddrüsenkarzinom ebenfalls 2 : 1. Beim entdifferenzierten Karzinom lag die Relation von weiblichen zu männlichen Patienten bei 4 : 1. Beim medullären Karzinom erkrankten nur Frauen, ebenso bei den Kranken mit einem Plattenepithelkarzinom und beim Sarkom. In der Gruppe des malignen Onkozytoms stellte man 14 Frauen und einen Mann fest.

Die Schlußfolgerung dieser Ausführungen zeigt, daß beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom etwa doppelt so viele

Abb. 4: OPERATIONSTAKTIK



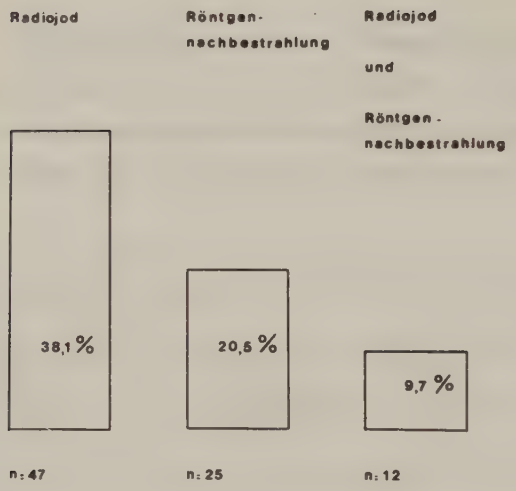
Frauen erkranken als Männer. Je entdifferenzierter ein Tumor ist, desto mehr nimmt der Anteil an weiblichen Patienten zu: beim entdifferenzierten Karzinom werden Frauen viermal häufiger von der Erkrankung betroffen als Männer.

In der Abbildung 4 wird dargestellt, wieviel Patienten des Kollektivs operiert wurden, worin die Operationstaktik bestand. In der nachfolgenden Abbildung wird die radiologische postoperative Nachbehandlung berücksichtigt. Dabei wurde dargestellt, wieviel Patienten sich einer Radiojodbestrahlung postoperativ unterziehen mußten und wieviel mit einer externen Röntgenbestrahlung behandelt wurden sowie in der Berücksichtigung der Patientenzahl, die mit Radiojod als auch mit einer externen Röntgenbestrahlung postoperativ therapiert wurden.

Alle Patienten (n = 123) wurden operiert. Von diesen entschloß man sich in 57 Fällen (46,2 %) zur totalen Thyreoidektomie. 37 Patienten unterzog man einer subtotalen Schilddrüsenresektion: 30 % des Patientengutes. Bei insgesamt 29 Patienten wurde die Hemithyreoidektomie durchgeführt (23,5 %), Abb. 4.

Von diesen 123 operierten Patienten wurden 47 einer Radiojodtherapie zugeführt (38,1 %). 25 Patienten wurden post-

Abb.5: RADIOLOGISCHE BEHANDLUNG



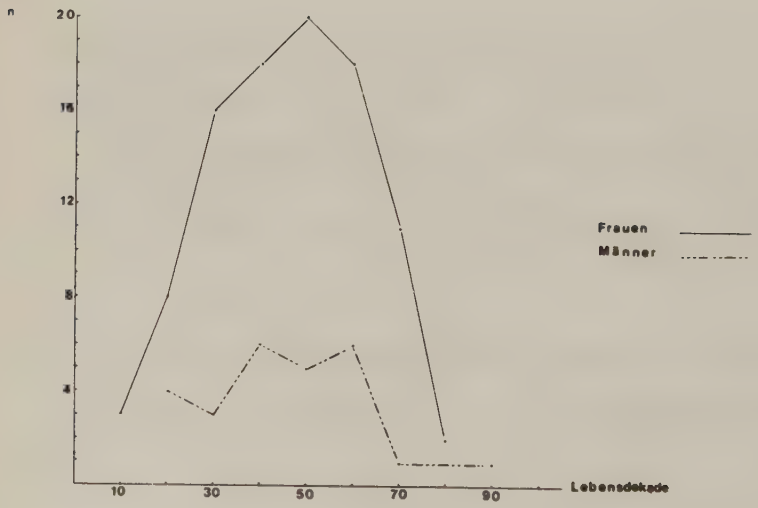


Abb.6: ALTERS- und GESCHLECHTSVERTEILUNG

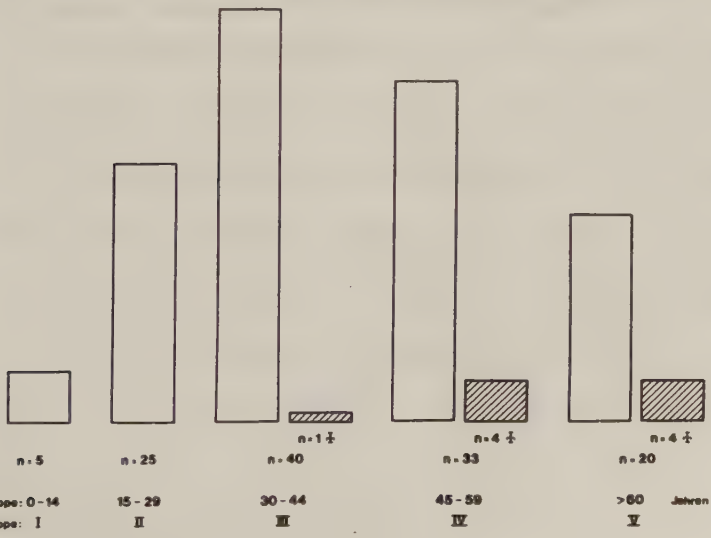
Abb. 7:

ALTER	0 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80
MANNER		4	3	6	5	6	1	
FRAUEN	3	8	16	18	20	18	11	2
RELATION		2 : 1	5 : 1	3 : 1	4 : 1	3 : 1		

RELATION VON FRAUEN ZU MÄNNERN IN DEN EINZELNEN ALTERSGRUPPEN

Abb. 8:

ALTERSGRUPPEN (IN JAHREN) IN RELATION ZUR MALIGNOMRATE UND TODESFÄLLEN (0,5 cm ENTSPRICHT EINEM PATIENTEN



operativ mit einer externen Röntgenbestrahlung behandelt (20,3 %) und insgesamt 12 Patienten sowohl einer radiotherapeutischen Behandlung als auch einer röntgenologischen Nachbestrahlung zugeführt (9,7 %) (Abb. 5).

Bei insgesamt 39 Patienten wurde postoperativ keine radiologische Behandlung angeschlossen, da eine totale Ektomie erfolgte.

Abbildung 6 gibt einen Überblick über die Alters- und Geschlechtsverteilung. In der Abbildung 7 wurde die Relation von Frauen zu Männern in den einzelnen Lebensdekaden dargestellt. Dabei zeigte sich, daß die meisten Erkrankungen bei den Frauen im 5. Lebensjahrzehnt erfolgten. Die Anzahl erkrankter Männer war wesentlich geringer. Der Kurvenverlauf der Abbildung 6 läßt einen Gipfel in der 4. Lebensdekade und einen zweiten im 6. Lebensjahrzehnt deutlich werden. Die Relation von männlichen zu weiblichen Patienten liegt in den einzelnen Altersgruppen durchschnittlich bei 3 : 1. Eine Ausnahme stellt die Relation der beiden Geschlechter in der 7. Lebensdekade dar. Dies wird in Abbildung 8 zur Darstellung gebracht: Dabei wurde das Patientengut in einzelne Altersgruppen unterteilt, um eine Aussage über Alter im Zusammenhang mit der Letalität zu machen. Dies wurde durch die Abbildung 8 veranschaulicht. Die Altersgruppen unterschieden sich folgendermaßen:

Gruppe I	0 - 14 Jahren	(n = 5)
Gruppe II	15 - 29 Jahren	(n = 25)
Gruppe III	30 - 44 Jahren	(n = 40)
Gruppe IV	45 - 59 Jahren	(n = 33)
Gruppe V	über 59 Jahren	(n = 20).

In der ersten Gruppe stellte man 5 Erkrankungen (4,1 %) fest. Die zweite Gruppe umfaßte insgesamt 25 Patienten (20,3 %). Mit 40 Kranken repräsentierte die dritte Gruppe die Mehrheit von 32,5 %. Innerhalb dieses Kollektives verstarb ein Patient an den Folgen des papillär-follikulären Schilddrüsenkarzinoms.

Bereits in der nächstfolgenden Gruppe IV verminderte sich die Anzahl der Patienten auf 33, entsprechend einem Prozentsatz von 26,8 % des Krankengutes. Hiervon starben 5 Patienten an den Folgen des Schilddrüsenmalignoms: 1 Patient litt an einem entdifferenzierten Schilddrüsenkarzinom, ein weiterer verstarb an den Folgen des papillär-follikulären Schilddrüsenkarzinoms, bei 2 weiteren Patienten war die Todesursache ein papilläres Schilddrüsenkarzinom, bei den letzten Patienten ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom. Bei einem weiteren Patienten dieser Gruppe führte ein Magenkarzinom zum Tode.

Die letzte Gruppe V verringerte sich auf insgesamt 20 Patienten (16,0 %). Von diesen verstarben drei an ihrer Schilddrüsenerkrankung: Einmal konnte ein indifferenziertes Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert werden, in zwei Fällen ein papillär-follikuläres Schilddrüsenmalignom.

Wie die Abbildung 8 zeigt, ist erst im höheren Lebensalter mit einem letalen Ausgang beim Schilddrüsenkarzinom zu rechnen. Die höchste Anzahl der Todesfälle fand sich in der Gruppe IV, wobei das Alter von 45 - 59 Jahren berücksichtigt wurde. Die Abbildung 8 ergibt die Relation der einzelnen Eiweißgruppen zur Malignomrate und den damit verbundenen Todesfällen. Es zeigte sich konkret, daß besonders im Alter von 55 - 59 Jahren besonders häufig Todesfälle zu registrieren waren. In diesem Zusammenhang sollte mit der Histologie die Dauer der Karzinomerkrankung gesehen werden. Hierbei ist besonders hervorzuheben, daß bei den beiden Todesfällen mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom die Überlebenszeit bei sieben bzw. vier Jahren nach Durchführung der entscheidenden Operation bestand. Die Therapie ist sicherlich für die Überlebenschancen ebenfalls von erheblicher Bedeutung.

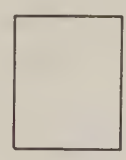
Abb.9:

PAPILLÄRES SCHILDDRÜSENKARZINOM: OPERATIONSTAKTIK (n=35)

totale Thyreoidektomie	subtotale Thyreoidektomie	Hemi-Thyreoidektomie
n: 20	n: 9	n: 6

Abb.10:

PAPILLÄRES SCHILDDRÜSENKARZINOM: postoperative Nachbestrahlung (n=35)

Radiojod	Radiojod- und Röntgen-bestrahlung	Röntgen-bestrahlung	keine Nachbestrahlung
			
n: 8	n: 8	n: 9	n: 10

2) Übersicht über die einzelnen Karzinomgruppen

a) Gruppe des papillären Schilddrüsenkarzinoms

Die Gesamtpatientenzahl dieser Gruppe betrug 35. Davon waren 27 Frauen und 8 Männer erkrankt. Das Geschlechtsverhältnis lag bei 3,1 : 1.

Aus der Abbildung 9 geht hervor, daß von diesen Patienten 20 einer totalen Thyreoidektomie, 9 einer subtotalen und 6 einer Hemithyreoidektomie unterzogen wurden.

Die postoperative Nachbehandlung wird in Abbildung 10 verdeutlicht. 8 Patienten erhielten Radiojod (Jod^{131}). 8 weitere Patienten wurden einer radiotherapeutischen und einer röntgenologischen Behandlung unterzogen. Bei 9 Kranken führte man eine externe Röntgenbestrahlung durch und bei insgesamt 10 Patienten blieb die chirurgische Intervention die einzige Therapie.

Die durchschnittliche Radiojoddosis lag bei 46 mCi; die niedrigste Einzeldosis wurde mit 20 mCi und die höchste Einzeldosis mit 80 mCi ermittelt.

Bei der röntgenologischen Nachbestrahlung wurde eine durchschnittliche Herddosis von 4600 rd gewählt. Die höchste Einzeldosis lag bei 6000 rd und die niedrigste bei 4000 rd.

Abb.11:

PAPILLÄRES SCHILDDRÜSENKARZINOM BEOBACHTUNGSDAUER SEIT DIAGNOSESTELLUNG

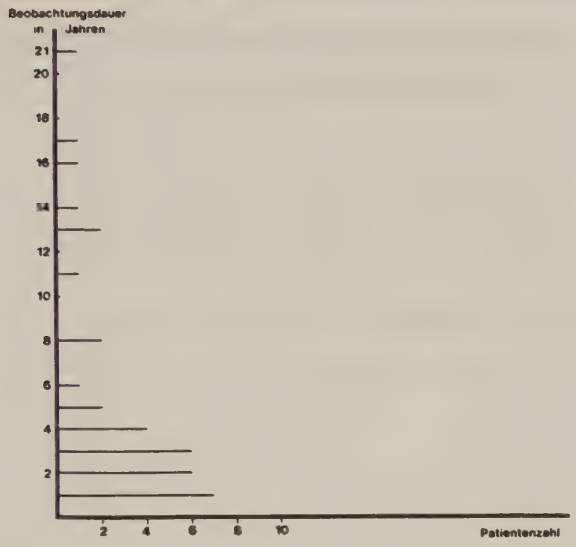
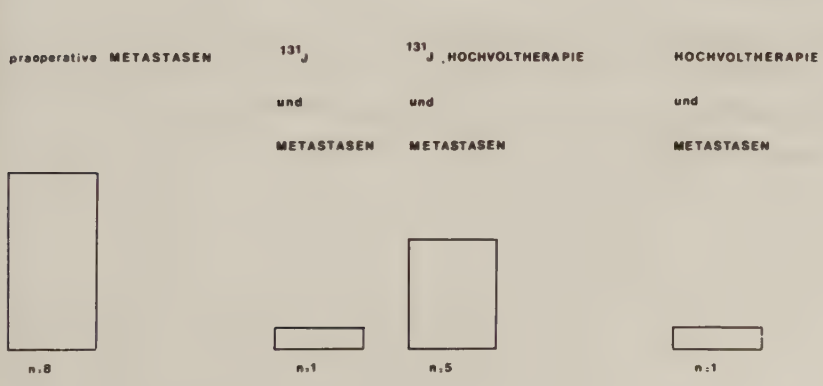


Abb.12:

PAPILLÄRES SCHILDDRÜSENKARZINOM : METASTASENHÄUFIGKEIT bei den verschiedenen NACHBEHANDLUNGEN



Die mittlere Beobachtungsdauer der gesamten Gruppe betrug 5,1 Jahre. Dies wird in Abbildung 11 dargestellt.

Ein Mann und eine Frau verstarben an den Folgen des papillären Schilddrüsenkarzinoms. Die Überlebenszeit des Mannes lag bei 6 Jahren, die der Frau bei 4 Jahren.

Die postoperative Schilddrüsenhormonsubstitution wurde in 19 Fällen mit dem linksdrehenden Thyroxin durchgeführt. Die mittlere Tagesdosis lag bei 140 µg. 14 Patienten erhielten eine Medikation mit einem Schilddrüsenhormon-Mischpräparat-Pool, wobei der Anteil an linksdrehendem Tetrajodthyronin bei 20 µg/Tablette und an linksdrehendem Tetrajodthyronin bei 100 µg/Tablette lag. Die tägliche Durchschnittsdosis konnte mit 1 1/2 Tabletten ermittelt werden.

Abbildung 12 gibt über den Zeitpunkt der aufgetretenen Metastasierung Auskunft. Bei 6 Frauen lag bereits zum Zeitpunkt der Operation eine Metastasierung in die regionalen Lymphknoten vor.

Die Metastasenhäufigkeit nach Einsetzen der radiotherapeutischen und/oder röntgenologischen Nachbestrahlung ist Gegenstand der Abbildung 12.

Von 8 radiotherapeutisch behandelten Patienten konnte bei einer Kranken im Anschluß daran eine Metastasierung in die zervikalen Lymphknoten festgestellt werden. Bei 9 Patienten wurde postoperativ nur eine Hochvolttherapie durchgeführt. Lediglich bei einem Patienten wurde eine Metastasierung nachgewiesen (zervikale Lymphknoten).

Im Anschluß der radiotherapeutischen und röntgenologischen Nachbehandlung wurden bei 4 Frauen und einem Mann Metastasen gefunden.

Damit erscheint die Prognose bei Patienten mit einer kombinierten Nachbehandlung deutlich schlechter als bei der sog. Monotherapie. Im Vergleich konnte folgende Relation hergestellt werden: 5 : 1 : 1 : 0. Damit soll ausgedrückt werden, daß bei Anwendung von postoperativer Kombination von Jod ^{131} und röntgenologischer Nachbehandlung fünfmal mehr mit einer Metastasenbildung zu rechnen ist als z.B. im Kollektiv ohne Nachbestrahlung. Hier wurden postoperativ keine Metastasen nachgewiesen.

b) Gruppe des papillär-follikulären Schilddrüsenkarzinoms

Insgesamt 34 Patienten wurden mit diesem histologischen Muster untersucht. Der überwiegende Anteil an Frauen

Abb.13:

PAPILLARES - FOLLIKULÄRES SCHILDDRÜSENKARZINOM: OPERATIONSTAKTIK

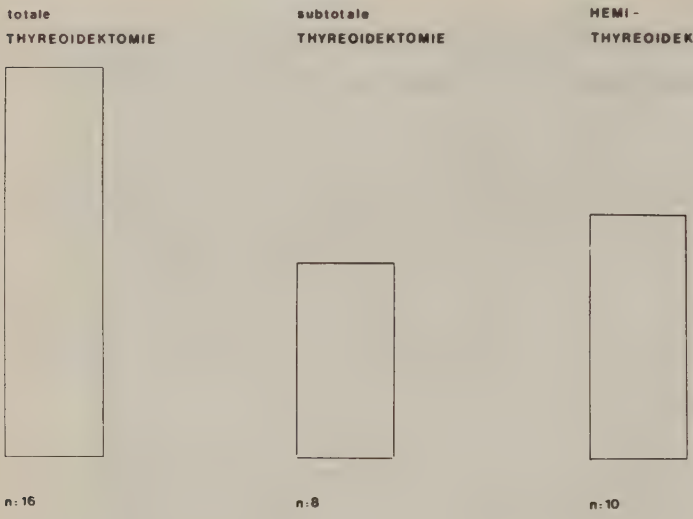
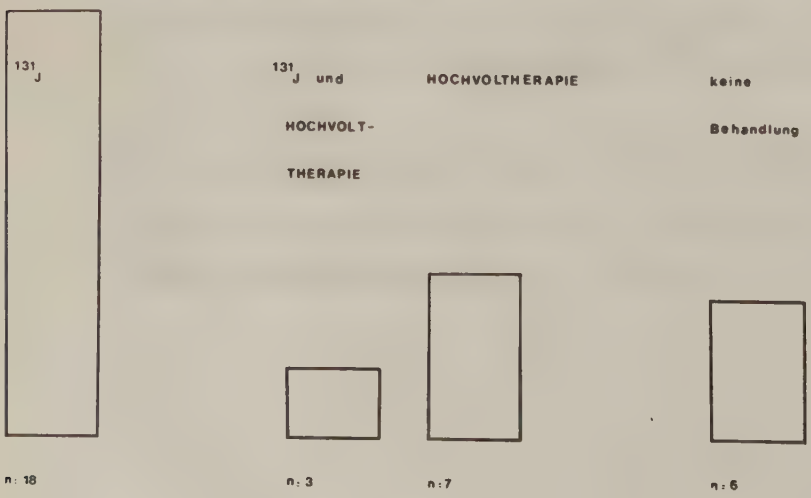


Abb.14:

PAPILLÄR - FOLLIKULÄRES SCHILDDRÜSENKARZINOM: POSTOPERATIVE NACHBEHANDLUNG



dokumentierte sich in der von 24 Erkrankungen; 10 Patienten waren Männer. Die Relation der Frauen zu den Männern betrug 2,4 : 1.

Die Abbildung 13 zeigt, daß von diesen Patienten 16 einer Thyreoidektomie (total), 8 einer subtotalen und 10 einer Hemithyreoidektomie unterzogen wurden.

Die Abbildung 14 veranschaulicht die postoperative Nachbehandlung, die sich in einer Radiojodbehandlung bei 18 Patienten, einer kombinierten radiotherapeutisch/röntgenologischen Behandlung bei 3 Kranken und einer externen röntgenologischen Behandlung bei 7 Patienten gliedert. Bei insgesamt 6 Patienten beschränkte man die Therapie auf die Operation.

Die durchschnittliche Radiojoddosis betrug 38,8 mCi; die niedrigste Einzeldosis lag bei 10 mCi und die höchste Einzeldosis bei 51 mCi. In 2 Fällen wählte man die niedrigste fraktionierte Therapie; dabei gab man viermal eine Einzeldosis von 5.0 bzw. 4,5 mCi.

Die Herddosis wurde bei der Röntgenbestrahlung mit 4000 rd ermittelt.

Abb 16

PAPILLAR - FOLLIKULARERES SCHILDDRUSENKARZINOM: BEOBACHTUNGSDAUER SEIT DIAGNOSESTELLUNG

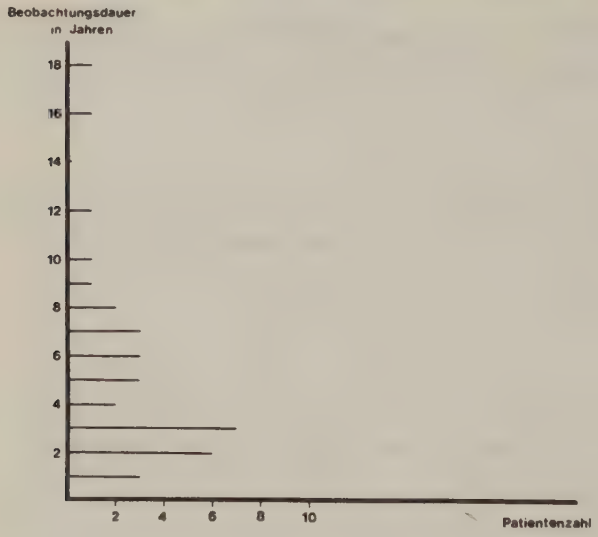
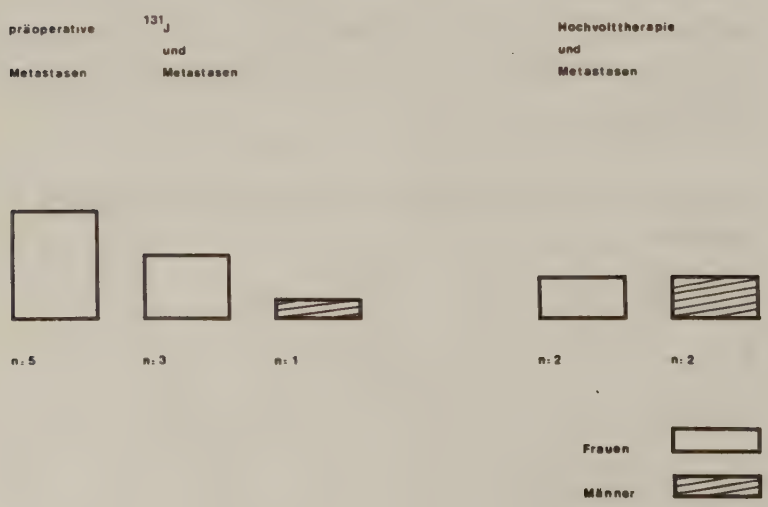


Abb.15:

PAPILLÄR - FOLLIKULÄRES SCHILDDRÜSENKARZINOM:
METASTASENHÄUFIGKEIT BEI DEN VERSCHIEDENEN NACHBEHANDLUNGEN



Die mittlere Beobachtungsdauer der gesamten Gruppe lag bei 4,3 Jahren.(Abb. 16). Vier Patienten verstarben an den Folgen des papillär-follikulären Schilddrüsenmalignoms. Dabei überlebten zwei 1 Jahr nach Diagnosestellung und weitere zwei Patienten 4 Jahre nach Diagnosestellung. Eine Patientin verstarb infolge eines Magenneoplasmas (Überlebenszeit 3 Jahre) (Abb. 16).

Eine Medikation mit L-Thyroxin erfolgte in 23 Fällen. Die durchschnittliche Tagesdosis konnte mit 150 µg ermittelt werden. 10 Patienten erhielten ein Schilddrüsenhormonmischpräparat in einer durchschnittlichen Tagesdosis von 1 1/2 Tabletten. 3 Patienten wurden mit einer Schilddrüsentrockensubstanz behandelt, entsprechend einer Tagesdosis von 0,1 g.

Die Abbildung 15 stellt die Metastasenäufigkeit bei der Operation und nach Durchführung der radiologischen Nachbehandlung dar.

Bei der Operation wurden bei insgesamt 5 Patientinnen eine Metastasierung festgestellt. Bei 4 Frauen waren die regionalen Lymphknoten befallen. In einem Fall wurde eine Metastase in der Beckenschaufel nachgewiesen. Nach Durchführung der Radiojodtherapie wurde im späteren Verlauf bei

drei Patientinnen eine Metastasierung in das Lungengewebe und bei einem Mann Metastasen in der Beckenschaufel, dem Symphysenbereich und den zervikalen Lymphknoten gesehen (Gesamtzahl: 4 Patienten).

Bei der Anwendung der kombinierten Nachbestrahlung (Radiojodapplikation und Anwendung der externen Röntgenbestrahlung) wurden in keinem Fall Metastasen gesehen.

Die Metastasenfrequenz bei der alleinigen röntgenologischen postoperativen Nachbehandlung wurde bei 4 Patienten deutlich: in je zwei Fällen wies man Knochenmetastasen bzw. Lymphknotenmetastasen nach.

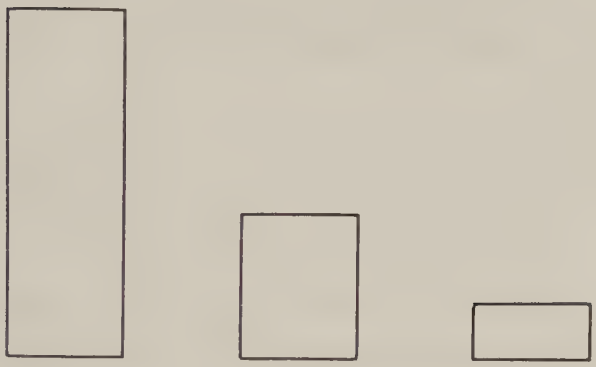
In einem Fall ergab die Metastasensuche einen Befall von Gehirn und Lungen. Der Patient war nicht nachbestrahlt worden

Auffallend in dieser Gruppe kann der fehlende Metastasennachweis bei gleichzeitiger Anwendung der radiotherapeutischen und röntgenologischen Nachbehandlung herausgestellt werden.

Abb.17:

FOLLIKULÄRES SCHILDDRÜSENKARZINOM: OPERATIONSTAKTIK

totale Thyreoidektomie	subtotale Thyreoidektomie	Hemi-Thyreoidektomie

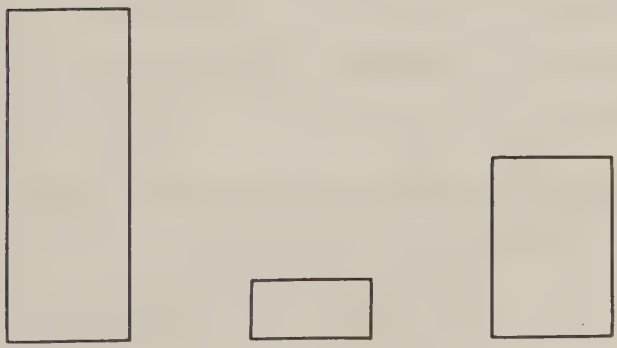


n=12 n=5 n=2

Abb.18:

FOLLIKULÄRES SCHILDDRÜSENKARZINOM: POSTOPERATIVE NACHBEHANDLUNG

^{131}J	Röntgen-bestralung	keine Nachbehandlung



n=11 n=2 n=6

c) Gruppe der follikulären Schilddrüsenkarzinome

In dieser Gruppe handelte es sich um insgesamt 19 Patienten, 13 Frauen und 6 Männer.

Die Abbildung 17 zeigt, daß bei 12 Patienten eine totale Thyreoidektomie, bei 5 Patienten eine subtotale und bei 2 Patienten eine Hemithyreoidektomie durchgeführt wurde.

Die Relation der einzelnen Operationstechniken zueinander betrug 3 : 2,5 : 1.

In 11 Fällen schloß man postoperativ die Radiotherapie an. Bei 2 Patienten wurde eine röntgenologische Nachbehandlung durchgeführt.

Bei 6 Patienten verzichtete man auf die radiologische Therapie (Abb. 18).

Die durchschnittliche Radiojoddosis lag bei 42 mCi.

Die niedrigste Einzeldosis betrug 5,0 mCi und die höchste 75 mCi.

Die Herddosis bei der externen Röntgenbestrahlung lag einheitlich bei 4000 rd.

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer dieses Krankenkollektivs wurde mit ca. 2 Jahren ermittelt. Eine

Abb.19:

FOLLIKULÄRES SCHILDDRÜSENKARZINOM: BEOBACHTUNGSDAUER SEIT DIAGNOSESTELLUNG

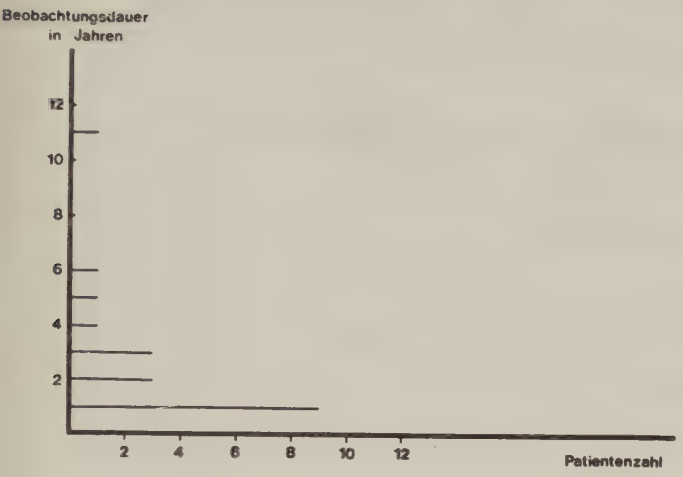
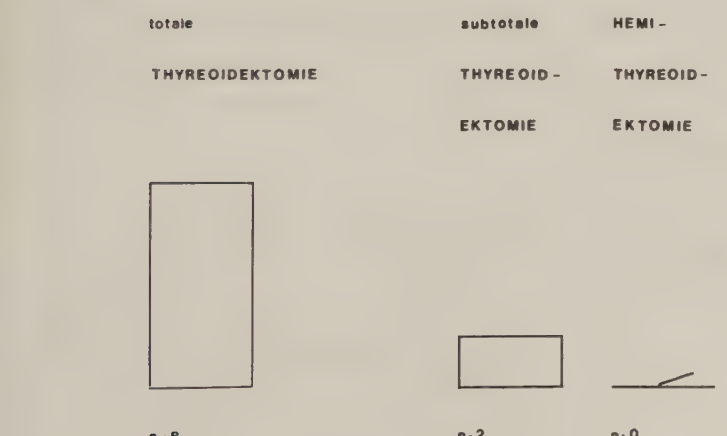


Abb.20:

ENTDIFFERENZIERTES SCHILDDRÜSENKARZINOM: OPERATIONSTECHNIK



Patientin verstarb drei Jahre nach der Operation an den Folgen des Schilddrüsenmalignoms (Abb. 19).

Lediglich in zwei Fällen wurden Lungenmetastasen nach Einsetzen der Radiojodtherapie gefunden.

Ort des Metastasenbefalles war in einem weiteren Fall das Skelett.

Alle Patienten erhielten eine Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie: in 13 Fällen setzte man das L-Thyroxin in einer mittleren Tagesdosis von 150 µg ein, 6 Patienten erhielten ein Schilddrüsenhormonmischpräparat. Die durchschnittliche Tagesdosis lag hier bei 1 1/2 Tabletten.

d) Gruppe der entdifferenzierten Schilddrüsenkarzinome

Insgesamt erkrankten 10 Personen an einem entdifferenzierten Schilddrüsenkarzinom: 8 Frauen und 2 Männer.

Die Abbildung 20 gibt Aufschluß über die angewendete Operationstechnik in dieser Gruppe: bei 8 Patienten führte man eine Thyreoidektomie, bei 2 Patienten die subtotale Thyreoidektomie durch.

Insgesamt 4 Patienten unterzog man einer postoperativen Radiojodtherapie. In einem Fall gelangte sowohl Jod ^{131}l als

Abb.21:

ENTDIFFERENZIERTES SCHILDDRÜSENKARZINOM: POSTOPERATIVE NACHBEHANDLUNG

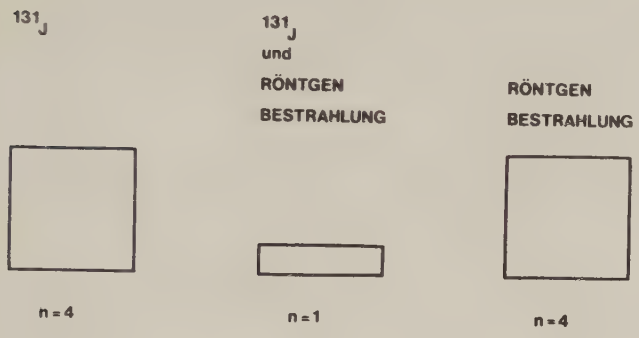
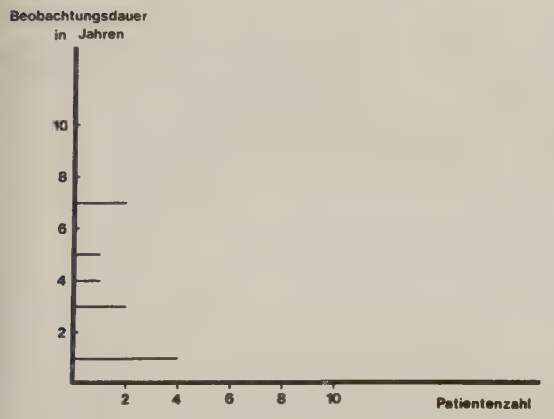


Abb.22:

ENTDIFFERENZIERTES SCHILDDRÜSENKARZINOM: BEOBACHTUNGSDAUER SEIT DIAGNOSESTELLUNG



auch die externe Röntgenbestrahlung zur Anwendung. Bei 4 Patienten wurde die externe Röntgentherapie eingesetzt; in einem Fall verzichtete man auf die radiologische Behandlung (Abb. 21).

Innerhalb dieser Gruppe wies nur ein Patient eine Metastasierung in die Lungen und in das Skelett auf. Ein infiltratives Wachstum des Tumors in die Umgebung, vorzüglich in die Trachea, wurde in zwei Fällen bereits bei der initialen Operation gesehen.

Die durchschnittliche Radiojoddosis lag bei 41 mCi, die verwendete Herddosis bei der Röntgenbestrahlung betrug 4000 rd.

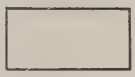
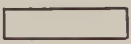
Die mittlere Beobachtungsdauer konnte mit 3,5 Jahren festgesetzt werden.

Zwei Patienten verstarben an den Folgen des Schilddrüsenmalignoms. Ein Patient überlebte 4 Jahre, die zweite Patientin 3 Monate (Abb. 22).

L-Thyroxin in einer durchschnittlichen Dosierung von 150 µg pro Tag wurde in 6 Fällen und ein Schilddrüsenhormonmischpräparat in einer mittleren Tagesdosis von 1 1/2 Tabletten ordiniert.

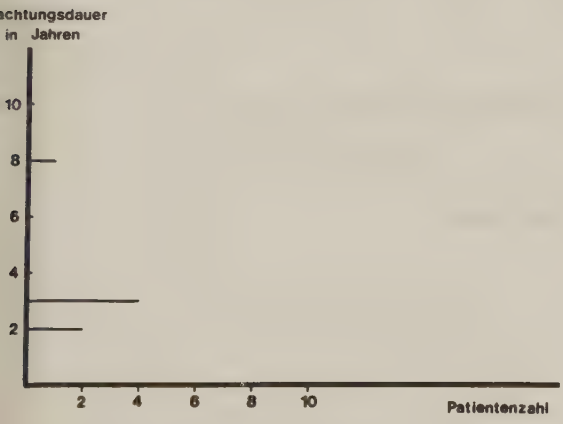
Abb.23:

MEDULLÄRES SCHILDDRÜSENKARZINOM: OPERATIONSTAKTIK

totale THYREOID-EKTOMIE	subtotale THYREOID-EKTOMIE	HEMI-THYREOID-EKTOMIE
		
n: 2	n: 4	n: 1

b.24:

MEDULLÄRES SCHILDDRÜSENKARZINOM: BEOBACHTUNGSDAUER NACH DIAGNOSESTELLUNG



e) Gruppe des medullären Schilddrüsenkarzinomes

Insgesamt 7 Patientinnen erkrankten an einem medullären Schilddrüsenkarzinom.

2 Patienten wurden einer totalen Thyreoidektomie, 4 einer subtotalen und 2 einer Hemithyreoidektomie unterzogen (Abb. 23).

Bei 4 Patientinnen schloß man postoperativ eine Radiojodbehandlung in einer mittleren Dosierung von 50 mCi an. Bei den übrigen 3 Patientinnen verzichtete man auf eine Nachbestrahlung.

Die mittlere Beobachtungszeit betrug 3,1 Jahre (Abb. 24).

Bei einer Patientin wurden Skelettmetastasen und bei einer weiteren Patientin Lungenmetastasen gefunden.

Postoperativ applizierte man in 3 Fällen L-Thyroxin in einer durchschnittlichen Tagesdosis von 150 µg und in 3 weiteren Fällen ein Schilddrüsenhormonmischpräparat mit einer Durschnittsdosis von 1 1/2 Tabletten täglich.

f) Gruppe des Plattenepithelkarzinomes der Schilddrüse

In 2 Fällen wurde die Diagnose eines Plattenepithelkarzinomes der Schilddrüse gestellt.

Beide Patientinnen wurden einer totalen Thyreoidektomie zugeführt. Eine Patientin unterzog man einer Radiojodtherapie, die zweite wurde einer radiotherapeutischen und einer röntgenologischen Nachbestrahlung unterzogen.

Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei 3 Jahren.

In beiden Fällen wurde L-Thyroxin in einer Dosierung von 150 bzw. 100 µg pro Tag appliziert. Metastasen wurden bei keiner Patientin bisher festgestellt.

g) Das Schilddrüsensarkom

Bei einer Patientin wurde ein Riesenzellsarkom der Schilddrüse festgestellt.

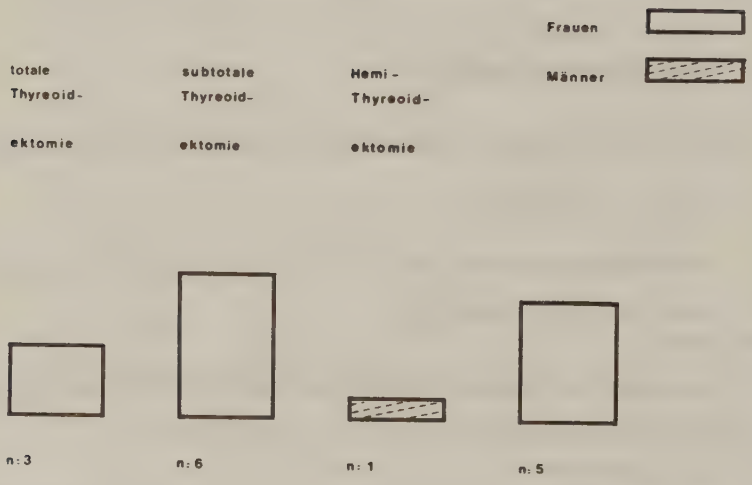
Die Schilddrüse wurde bis auf einen fingerendgliedgroßen Rest beidseits reseziert.

Postoperativ schloß man eine röntgenologische Nachbestrahlung mit einer Oberflächendosis von 3000 rd an.

Die Beobachtungsdauer betrug 4 Jahre. Der Patientin ging es gut, ohne daß der Nachweis eines Rezidivs oder von Metastasen gelang.

Abb.25:

Onkozytom (maligne): Operationstaktik



Eine Schilddrüsenhormonsubstitutionsbehandlung mit einem Schilddrüsenhormonmischpräparat in einer Dosierung von 1 Tablette täglich wurde konsequent durchgeführt.

h) Gruppe der malignen Onkozytome

Innerhalb dieser Gruppe wurde eine Gesamtzahl von 15 Erkrankungen festgestellt: 14 Frauen und 1 Mann.

3 Patienten wurden einer totalen Thyreoidektomie, 6 einer subtotalen und weitere 6 einer Hemithyreoidektomie unterzogen (Abb. 25).

Lediglich bei 3 Patienten führte man eine Radiojodtherapie mit einer mittleren Dosierung von 33 mCi durch.

In einem Fall wurde nach der radiotherapeutischen Behandlung der Verdacht auf Lungenmetastasen geäußert.

Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 4,3 Jahre.

Eine Schilddrüsenhormonsubstitutionsbehandlung führte man in allen Fällen durch. 9 Kranke behandelte man mit l-Thyroxin in einer durchschnittlichen Dosierung von 150 µg

täglich. Den übrigen 6 Patienten ordinierte man ein Mischpräparat mit einer durchschnittlichen Einnahme von 1 1/2 Tabletten täglich.

3) Diagnostische Wertigkeit der Interpretation des Schilddrüsenszintigrammes bei einem Schilddrüsenkarzinom

Die präoperativ angefertigten Schilddrüsenszintigramme innerhalb des Krankenkollektives wurden einer kritischen Prüfung unterzogen.

In insgesamt 82 Fällen entsprach die tastbare Resistenz einem sog. kalten Knoten im Schilddrüsenszintigramm. Dieses Ergebnis wurden bei 26 papillären, 25 gemischt papillär-follikulären, 12 follikulären, 7 entdifferenzierten, zwei medullären, zweier Plattenepithelkarzinomen, einem Sarkom und bei 7 Onkozytomen festgehalten.

Bei 13 Szintigrammen imponierte die Schilddrüsenveränderung als Aktivität speichernden Knoten im Szintigramm. Zahlenmäßig entsprach dieses Ergebnis einem gemischten papillären-follikulären, dreier follikulären, einem entdifferenzierten, dreier medullärer Schilddrüsenkarzinome und 6 Onkozytomen.

In 28 Fällen war das Szintigramm ohne pathologische Befund (22,8 % des Gesamtkollektivs): 9 papilläre, 8 gemischt

papillär-follikuläre, 4 follikuläre, 2 entdifferenzierte, 2 medulläre Karzinome und 2 Onkozytome.

Von 123 Malignomen hatten im Szintigramm

n = 82 einen kalten Knoten,

n = 14 einen warmen Knoten,

n = 27 keine pathologischen Veränderungen im präoperativ angefertigten Schilddrüsenszintigramm.

Damit ergibt die Auswertung des Krankengutes, daß in insgesamt 41 Fällen (33,3 %) des gesamten untersuchten Krankengutes das Schilddrüsenszintigramm in seiner Aussage nicht absolut verläßlich war.

F: Diskussion

Unsere Ergebnisse bestätigen, daß die Prognose eines Schilddrüsenkarzinomes abhängt

1. vom histologischen Tumortyp,
2. vom Alter des Patienten,
3. vom Geschlecht des Patienten,
4. vom Behandlungsmodus des Patienten.

ad 1) Histologischer Tumortyp

Zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen gehören das papilläre, das gemischt papillär-follikuläre und das follikuläre Schilddrüsenkarzinom. Diese Tumoren beinhalten ca. 54 % der Schilddrüsenmalignome im Erwachsenenalter und ca. 74 % im Kindesalter (23).

Der Gipfel der papillären Tumoren ist die dritte und vierte Lebensdekade, der des follikulären Tumors die fünfte. Bei Kindern und Frauen unter 40 Jahren zeichnen sich diese Tumoren durch ein langsames Wachstum und durch zervikale Lymphknotenmetastasen aus. Diese Lymphknotenmetastasen sind für Jahre abgekapselt (61, 71).

Bei Männern und Patienten über 40 Jahre zeigen diese Tumoren ein mehr "aggressives" histologisches Muster, eine schlechtere Prognose und eine kürzere Überlebenszeit.

Kinder mit papillärem Tumor überleben lange Zeit sogar mit Lymphknoten- und Lungenmetastasen (36, 61, 71, 74, 196).

Anhand des untersuchten Krankengutes aus der 2. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Düsseldorf mit einer Patientenzahl von 123 konnte in 28,4 % ein papilläres Schilddrüsenkarzinom festgestellt werden. Schließlich folgte die Gruppe mit einem gemischtpapillären-follikulären Karzinom mit 27,6 % und die Gruppe mit einem follikulären Karzinom mit 15,4 %. Insgesamt erkrankten 71,4 % der Patienten an einem differenzierten Schilddrüsenmalignom. Dies ist die Mehrheit der zusammengestellten Erkrankungen.

Bei der Unterteilung des Krankengutes in einzelne Altersgruppen (1. Gruppe 0 - 14 Jahre; 2. Gruppe 15 - 29 Jahre; 3. Gruppe 30 - 44 Jahre; 4. Gruppe 45 - 59 Jahre; 5. Gruppe über 59 Jahre) konnte man bestätigen, daß in höherem Lebensalter (4. und 5. Gruppe) mit einem letalen Ausgang beim Schilddrüsenkarzinom zu rechnen ist. Hierbei stimmen die Untersuchungen mit den Literaturangaben überein (11, 14, 18, 24, 33, 39, 58, 62, 87).

Bei der Gruppe mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom kam es in 13 Fällen zu einer Metastasierung. Bei der Gruppe mit einem gemischten papillären-follikulären Schilddrüsenkarzinom stellte man eine Metastasierung in 13 Fällen fest. Eine Übereinstimmung mit den Literaturangaben konnte beim papillären Schilddrüsenkarzinom festgestellt werden, da auch im vorliegenden Krankengut am häufigsten die regionalen Lymphknoten betroffen waren (105, 164, 173, 188, 249).

Im Falle der Gruppe mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom wurde lediglich bei drei Patienten eine Metastasenbildung gesehen. Zwei der drei Patienten zeigten primär einen Befall der Lungen.

Wie Harness et al. (104) schreiben, lag das Durchschnittsalter bei der Diagnosestellung bei 36,1 Jahren. Die Mortalität betrug 27,8 %. Das zeitliche Intervall zwischen Diagnosestellung und letalem Ausgang befand sich bei 19,8 Jahren für diejenigen mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom und Lungenmetastasen (105) sowie 23,0 Jahren für diejenigen Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom und Lungenmetastasen. Die Fünfjahresüberlebensrate in dieser Gruppe lag bei 100 % (103).

Beim follikulären Schilddrüsenkarzinom wird in der Literatur eine lange Überlebenszeit trotz Metastasen beschrieben

(32, 183). Die Überlebensdauer von zehn Jahren lag bei den untersuchten Krankenkollektiven zwischen 18 bis 50 %. Insgesamt wird in der Literatur eine lange Überlebenszeit zwischen 14 bis 35 Jahren beschrieben (142, 249).

Das entdifferenzierte Schilddrüsenkarzinom betrug im vorliegenden Krankengut 8.1 %. Laut BELL (23) handelt es sich um einen histologischen Karzinomtyp von drei verschiedenen Zelltypen: kleinzellig, diffus oder kompakt, großzellig und spindelzellig bzw. gemischt. Der Tumor ist gekennzeichnet durch ein rasches Wachstum. Eine Metastasierung erfolgt in die zervikalen Lymphknoten und in die Lungen. Häufig liegt eine Inoperabilität bereits bei der Erstuntersuchung vor (7, 16, 23, 77, 135, 162, 174, 198). Bei der Untersuchung unseres Krankengutes fand sich nur eine bedingte Übereinstimmung mit den Literaturangaben. Innerhalb dieser Gruppe wies ein Patient eine Metastasierung in die Lungen und in das Skelett auf, jedoch in zwei Fällen wurde bereits bei der initialen Operation (totale Thyreoidektomie) die nahezu Inoperabilität aufgrund der ausgedehnten Metastasierung bzw. das infiltrative Wachstum des Tumors in die Trachea und Umgebung belegt.

Eine Sonderstellung in der Literatur nimmt das medulläre Schilddrüsenkarzinom ein. Ein Synonym ist auch das sog.

C-Zellen-Karzinom. Dieses ist ein seltener Tumor, der von den C-Zellen des ultimo-branchialen Körpers ausgeht. Vom Zelltyp her ist dieser Tumor solide gewachsen und mit Amyoloid durchsetzt. Das Serum-Calcitonin (Produkt der C-Zellen) ist charakteristischerweise erhöht. Bei 10 % der Erkrankungen ist eine familiäre Belastung nachweisbar; dabei können gleichzeitig ein Phäochromozytom, ein Neurinom sowie frühe zervikale sympathische und systemische Metastasen vorliegen. Erstmalig wurde dieser Tumor 1951 von HORN et al. (125) gefolgt von HAZARD 1959 beschrieben (106). Auch hier wurde ein besonderes Interesse für das familiäre Vorkommen der Erkrankung gezeigt, sowie für die endokrinologischen und neurologischen Veränderungen (92, 140).

Die familiäre Disposition, das Phäochromocytom oder die neurologische Symptomatik können fehlen. Hervorzuheben ist, daß der nach Einsetzen der Therapie entweder normalisierte Serum-Calcitonin-Spiegel oder noch weiterhin erhöhte Calcitonin-Spiegel Parameter der Effektivität der durchgeführten Therapie sind (124, 140,146).

Die genetische Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms, das vielfach mit einem Phäochromocytom und Hyperparathyreodismus vergesellschaftet ist, wird allgemein als Sipple's Syndrome beschrieben (225). Die Metastasierung kann überall

hin erfolgen. Die chirurgische Intervention ist möglichst früh anzustreben. Wie BELL (23) darstellt, kann der Tumor eine Vielzahl humoraler Substanzen bilden, u.a. Prostaglandine, Serotonin, Histamine und ACTH-ähnliche Substanzen (5, 17, 27, 45, 76, 80, 106, 146, 229, 248, 256).

Die Ausprägung dieses vollständigen Syndromes konnte in keinem Fall unserer Patienten nachgewiesen werden, so daß hierüber eine Aussage aufgrund unseres Krankengutes nicht gemacht werden kann.

Ein einziger Fall mit einem Riesenzellsarkom der Schilddrüse konnte innerhalb des untersuchten Patientengutes ermittelt werden. DEPISCH et al. (59, 60) untersuchten insgesamt 143 Fälle mit einem Schilddrüsensarkom. Die histologische Begutachtung ergab 32 Spindelzellsarkome, 11 Reticulosarkome, 10 Karzinosarkome sowie 74 Hämangioendotheliome und 16 Schilddrüsensarkome ohne weitere Differenzierung. Die klinische Symptomatik war gekennzeichnet durch eine relativ kurze Anamnese. Präoperative Recurrensparesen lagen vor. Der Tumor selbst zeigte eine deutlich vermehrte Konsistenz; im Schilddrüsenszintigramm imponierte er als "kalter Knoten". Als klinische Spätsymptome wurden die Recurrenzparese, der Horner'sche Symptomenkomplex, die Unterschiedlichkeit des Tumors und fortgesetzte heftige Schmerzen im Halsbereich

(Wurzelschmerzen bei C_2 bis C_4) beschrieben. Die Fünfjahresüberlebenszeit betrug laut des vom Autoren beschriebenen Krankengutes 4 % für Sarkome, 23 % für entdifferenzierte Karzinome. FISCHER (77) forderte eine Zuordnung des sog. Riesenzell- und des spindelzelligen undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomes zum Sarkom. Die im vorliegenden Krankengut verwendete Nomenklatur entspricht dieser Forderung. Da im gesamten Krankengut nur ein einziger Fall mit einem Riesenzellsarkom nachgewiesen werden konnte, ist ein ausreichender Vergleich in der vorliegenden Literatur nicht zutreffend.

Eine Sonderstellung nimmt in der Literatur und dem vorliegenden Krankengut das Onkozytom ein. Van KAICK (138) und HAMPERL (101, 102) beschrieben diesen Tumor folgendermaßen: er kann teilweise oder ganz aus sog. Onkozyten bestehen. Diese Tumoren wurden als Hürthle-Zell-Tumoren bezeichnet. 1951 setzte die American Cancer Society (Manual of Tumor Nomenclature) statt der Bezeichnung Hürthle-Zell-Adenom und Hürthle-Zell-Karzinom die alleinige Bezeichnung Hürthle-Zell-Karzinom ein. Im vorliegenden Krankengut lag der Prozentsatz der Fälle mit einem malignen Onkozytom bei 12,2 % (195, 231, 232).

Auffallend innerhalb der Literaturübersicht war die Zusammenfassung über eine mögliche Ursache für die Entstehung der Schilddrüsenkarzinome. Bei ausgedehnten Untersuchungen stellen die Autoren ASTERIS (10), BECKER (20), BRAVERMAN (34),

CRILE (48), CARROLL (42), DeGROOT (56, 57), GREENSPAN (96), HEMPELMANN (120), WILSON (250) dar, daß eine Bestrahlung der Halsregion die Knotenbildung in der Schilddrüse induziere. Diese Röntgenbestrahlung kann zwischen 24 bis 40 Jahre zurückliegen (42, 56, 57). GREENSPAN (96) fand heraus, daß Strahlenbelastungen der Schilddrüse zwischen 6,5 bis 1 500 rd genügen, um eine dosisabhängige Steigerung der Karzinomrate zu erzielen. 80 % von 704 jugendlichen Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen hatten in ihrer Kindheit eine Strahlenbelastung der Schilddrüse von durchschnittlich 550 rd erhalten. Das Intervall zwischen Bestrahlung und Auftreten des malignen Prozesses betrug in diesen Fällen nur 9 Jahre. Höhere Dosen als 1 500 rd führten insbesondere bei Radiojodresektion offensichtlich zu einer irreparablen Schädigung der Replikationsfähigkeit. Hier kam es häufig zu Hypothyreosen. Die maligne Entartung lag zwischen 5 bis 40 Jahre zurück. In dem meisten Fällen kam es 10 bis 20 Jahre nach Strahlenexposition zur malignen Entartung. Hyperthyreosen traten nach ca. 30 Jahren auf. Innerhalb der in der Literatur untersuchten Krankenkollektive fanden sich keine medullären und entdifferenzierten Karzinome und wesentlich weniger follikuläre Karzinome. Im vorliegenden Krankengut war in keinem Fall eine ähnliche Anamnese zu erheben.

Ad 2) Abhängigkeit der Prognose eines Schilddrüsenkarzinoms vom Alter des Patienten

Das untersuchte Krankengut wurde in fünf verschiedene Altersgruppen unterteilt. Dabei registrierte man in der Gruppe III (30 - 44 Jahre) einen Todesfall, in der Gruppe IV (45 - 59 Jahre) fünf Todesfälle und in der Gruppe V (über 59 Jahre) vier weitere Todesfälle. Daraus wurde geschlossen, daß erst im höheren Lebensalter mit einem letalen Ausgang der Krankheit zu rechnen ist.

Bei den verstorbenen Patienten handelte es sich um vier Männer und sechs Frauen. Ein Mann und eine Frau verstarben an den Folgen des nicht-differenzierten Schilddrüsenkarzinoms; zwei Männer und zwei Frauen an den Auswirkungen des gemischten papillär-follikulären Schilddrüsenkarzonomes. Jeweils ein Mann und eine Frau verstarben an einem papillären Schilddrüsenkarzinom und eine weitere Frau an einem follikulären Schilddrüsenkarzinom. Eine Patientin entwickelte drei Jahre nach Diagnosestellung eines papillär-follikulären Schilddrüsenkarzinomes ein Magenneoplasma (Adenocarcinom des Magens).

Dieses Ergebnis stimmt mit den Angaben von BELL (23) überein. Er sagt aus, daß bei Kindern und Frauen unter

40 Jahren die differenzierten Schilddrüsentumoren sich durch ein langsames Wachstum und durch Auftreten zervikaler Lymphknoten auszeichnen. Diese Lymphknotenmetastasen bleiben für Jahre abgekapselt. Bei Männern und Patienten über 40 Jahre zeigen diese Tumoren ein mehr aggressives histologisches Muster. Daraus erfolgt eine schlechtere Prognose und eine kürzere Überlebenszeit. Kinder mit papillärem Tumor überleben lange Zeit, trotz Lymphknoten- und Lungenmetastasen. Ein weiteres Beispiel gibt LEVI (1970). In seiner Kasuistik wird über die Anamnese einer 59-jährigen Frau mit Zustand nach Strumektomie wegen einer gutartigen Struma berichtet. Die Strumektomie lag 15 Jahre zurück. Auffällig war die Entdeckung einer Lungenmetastase. 12 Jahre nach Entdeckung der Metastase wurde ein Knoten mit follikulärer Struktur (Karzinom) der Schilddrüse gefunden. Die Patientin überlebte bis zu einem Alter von 81 Jahren.

In Übereinstimmung zu den vorliegenden Untersuchungsergebnissen fand sich bei den Autoren DOLL (64), KEMINGER (143), FRANSSILA (79), HEBERER (108), daß die Prognose des Schilddrüsenkarzinomes vom histologischen Tumortyp, der Ausdehnung des invasiven Wachstums, dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem Geschlecht abhängt. Nach allgemeiner Ansicht haben Männer eine schlechtere Prognose als Frauen bei allen Schilddrüsenkarzinomen einschließlich des gutdifferenzierten Types. Auffallend ist die Überlebensrate des

papillären Schilddrüsenkarzinomes, die signifikant höher ist als die des follikulären Schilddrüsenkarzinomes. Die letzte ist signifikant höher als für anaplastische (entdifferenzierte) Karzinome. Die Überlebensdauer für medulläre Schilddrüsenkarzinome ist ähnlich derjenigen für das papilläre Schilddrüsenkarzinom.

Im vorliegenden Krankengut wurden mehr Todesfälle bei den weiblichen als bei den männlichen Patienten registriert. Die Relation lag bei 2 : 1. Dies ist gegensätzlich zu den in der Literatur dargestellten Ergebnissen. Dies könnte auf den kurzen Untersuchungszeitraum und das relativ kleine Patientenkollektiv zurückzuführen sein.

Auffallend ist die hohe Sterbeziffer von insgesamt 7 Patienten innerhalb der Gruppe des differenzierten Schilddrüsenkarzinomes: papilläres Schilddrüsenkarzinom 2 Patienten, gemischtes papilläres-follikuläres Schilddrüsenkarzinom 4 Fälle und 1 Sterbefall in der Gruppe des follikulären Schilddrüsenkarzinomes. Alle diese Patienten verstarben an den Folgen des jeweiligen Schilddrüsenkarzinomes mit metastatischer Absiedlung.

Papilläres Schilddrüsenkarzinom:

n = 35, Todesfälle 2, entsprechend 5,7 %

papillär-follikuläres Schilddrüsenkarzinom: n = 34

Todesfälle entsprechend 11,8 %

follikuläres Schilddrüsenkarzinom: n = 19

Todesfälle entsprechend 2 %.

Faßt man die letzten beiden Gruppen (papillär-follikuläres Schilddrüsenkarzinom und follikuläres Schilddrüsenkarzinom) zusammen, so beträgt die Gesamt-Patientenzahl der Erkrankten 53 und der prozentuale Anteil der Todesfälle 9,4 % entsprechend 5 Fällen. Damit besteht eine Übereinstimmung mit den in der Literatur dargestellten Überlebensraten für die differenzierten Schilddrüsenkarzinome (64, 79, 108, 143).

Ad 3) Abhängigkeit der Prognose des Schilddrüsenkarzinoms vom Geschlecht der Patienten

Beim untersuchten Krankengut wurde ein Geschlechtsverhältnis Frauen zu Männern von 3.7 : 1 ermittelt. DeGROOT (56) gibt die Frequenz sogar mit viermal häufiger an als bei Männern.

HEINZE et al. (114, 115, 116, 117) betonen, daß differenzierte Adenokarzinome der Schilddrüse häufiger bei Frauen und jüngeren Patienten auftreten, entdifferenzierte relativ häufiger bei Männern und im höheren Alter.

BUBENHOFER und HEDINGER (35) führten eine histologische Nachuntersuchung aller Schilddrüsenmalignome von 1925 bis 1941 durch. Diese wurden gemäß der WHO-Klassifikation von 1974 beurteilt (152). Ein Vergleich wurde mit den Ergebnissen der histologischen Nachkontrollen der Schilddrüsenmalignome der Jahre 1962 bis 1973 durchgeführt. Nach ihrer Ansicht hat sich die relative Häufigkeit der einzelnen Tumorformen nach Einführung der Jodsalzprophylaxe grundlegend verändert: Es zeigte sich eine Abnahme der follikulären und entdifferenzierten Karzinome mit gleichzeitiger starker Zunahme des Anteiles der weiblichen Erkrankungen. Insgesamt hatte sich der Anteil der differenzierten Karzinome nach Einführung der Jodsalzprophylaxe

stark erhöht (35, 230). HARDIN gibt in seinem Patientenkollektiv 76,7 % Frauen und 23,3 % Männer an. Bei den Männern erkrankten 62 % nach dem 50. Lebensjahr an einem Karzinom. Lediglich 42 % der Frauen waren bei der Diagnosestellung über 50 Jahre alt (103).

Ad 4) Abhängigkeit der Prognose des Schilddrüsenkarzinomes vom Behandlungsmodus

Mittels des Radiojodtestes unterscheidet man Radiojod-speichernde Tumoren und Metastasen, die postoperativ mit Jod ^{131} behandelt werden sollten (Dosis zwischen 100 bis 300 mCi). Die anschließende Schilddrüsenhormon-substitutionsbehandlung ist unabdingbar (47, 237 a).

Alle Patienten des Patientengutes (n = 123) wurden operiert. Komplikationen, wie sie AROSENIUS (9) beschrieb (Recurrensparese und Hypoparathyreoidismus) traten in fünf Fällen auf.

JADOUL et al. (133) untersuchten ein Patientengut von 110 Personen (1950 - 1975), die einer kombinierten chirurgischen und radiotherapeutischen Behandlung unterzogen wurden. In seiner Abhandlung wurde auf post-operative Komplikationen, Lokalrezidive, Metastasen hingewiesen. Dabei wurden drei verschiedene operative Vorgehen beschrieben:

Totale Thyreoidektomie beiderseits sowie
total einseitig und fast total gegenseitig.

Die Patienten wiesen eine auf das Doppelte erhöhte Komplikationsquote (Recurrensparese und strumiprive Tetanie) auf gegenüber Patienten, die einer subtotalen ein- oder beidseitigen Thyreoidektomie zugeführt wurden.

Die total beidseits thyreoidektomierten Patienten zeigten eine um das dreieinhalbfache verminderte Frequenz von Lokalrezidiven und Spätmetastasen.

Eine einseitige totale Thyreoidektomie mit Isthmusresektion ergab keine besseren Resultate, als die subtotale Thyreoidektomie.

Die Nachresektion zur Vervollständigung der Thyreoidektomie bei prä- und intraoperativ nicht gestellter Diagnose wies eine nur unerheblich erhöhte Komplikationsrate auf und wurde empfohlen. Herausgestellt wurde die Wichtigkeit der prä- und intraoperativen zyto- und histologischen Diagnose.

Bei papillärem und follikulärem Schilddrüsenkarzinom wurde die totale beidseits oder total einseitige sowie fast total gegenseitige Thyreoidektomie kombiniert mit radiotherapeutischer Nachbehandlung empfohlen.

HEISSEN et al. (118) geben ein Therapieschema, das im wesentlichen nicht von den oben beschriebenen abweicht.

Primär wird bei allen Autoren die chirurgische Intervention als therapeutische Maßnahme der ersten Wahl angegeben (1, 31, 39, 47, 48, 58, 94, 97, 127, 128, 143).

Von den 123 Patienten wurden 65 postoperativ einer Radiojodbehandlung unterzogen (52,8 %). Dies geschag in Abhängigkeit von der Fähigkeit des Tumors, Radiojod zu speichern. GERSHENGORN et al. (88) empfahlen dabei die Gabe von Lithium als Zusatztherapie zur Radiojodbehandlung. Nach Ansicht dieser Autoren reduziert das Lithium die Radiojodausscheidung von 0,126/die und 0,122/die auf 0,090/die und 0,049/die. Es wurde nachgewiesen, daß eine Zunahme der Radioaktivität im ganzen Körper erfolgte. Aus diesem Grunde wurde in der Abhandlung vor einer Anwendung von Lithium in Kombination mit der Radiojodtherapie gewarnt. In keinem Fall unserer untersuchten Patienten wurde die Möglichkeit dieser Therapie in Erwägung gezogen.

Insgesamt 13 Patienten wurden postoperativ mit Radiojod und Telekobalt behandelt (10,5 %).

Die Indikation der percutanen Strahlentherapie wäre zu stellen, wenn Radiojod nicht speichernde Tumoren der Schilddrüse vorliegen oder ein Patient in einem inoperablen Stadium zur ärztlichen Untersuchung gelangt (114, 115, 116,

150, 151, 210). BECKER (21) hebt die Anwendung harter Strahlen analog der chirurgischen Intervention hervor. Als primäre Maßnahme wird auch die Operation angestrebt. Bei der postoperativen Nachbestrahlung des Tumorstadium I wurde eine Fünfjahresüberlebensrate von 87 % erreicht. Die Bestrahlung mit schnellen Elektronen bietet den Vorteil der günstigen Dosisverteilung. Die Prognose wird jedoch schlechter mit zunehmender Ausdehnung des Tumors einschließlich der retrosternalen Beteiligung und dem Vorliegen von Metastasen. Die Überlebensrate der operierten Patienten des Stadiums II bis IV liegt bei 21 % (Fünfjahresüberlebensquote). Im dargestellten Abstract betrugen die Fünfjahresüberlebensziffern aller Stadien nach Megavolttherapie zusammen 45 %, nach Autovolttherapie zusammen 22 %. Auch bei Metastasen im Halsbereich ist die percutane Megavolttherapie die Methode der Wahl (71, 72).

Bei den 65 postoperativ mit Radiojod behandelten Patienten kam es in 10 Fällen zu einer Metastasierung, bei den n = mit Radiojod und Telekobalt Behandelten in fünf Fällen zu einer Metastasenbildung. Fraglich ist es, ob die Betastrahlung des Jod ^{131} und die Gammastrahlung ein erneutes mitotisches Geschehen induzieren können. In diesem Zusammenhang könnte auf die durch Röntgenbestrahlung der Halsregion hervorgerufene karzinomatöse Entartung von Schilddrüsengewebe verwiesen werden (10,20, 28, 46, 67, 75, 96, 250).

In allen Fällen wurde eine Schilddrüsenhormonsubstitutionsbehandlung mit durchschnittlich 150 µg L-Thyroxin oder 1 1/2 Tabletten eines Schilddrüsenhormonmischpräparates durchgeführt (96, 128, 151, 210). Dabei soll unter konsequenter täglicher Applikation von Schilddrüsenhormonen jegliche thyreotrope hypophysäre Stimulierung ausgeschaltet werden. Die Überprüfung geschieht heute mit dem TRH-Test (46). Unter dieser Therapie wird die Prognose des Schilddrüsenkarzinoms, besonders des differenzierten, als gut bewertet (47, 114, 115, 116, 117, 127, 128, 131, 237a).

G: Zusammenfassung

Das untersuchte Krankenkollektiv aus der 2. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Düsseldorf umfaßte 123 Patienten mit einem Schilddrüsenmalignom unter Berücksichtigung des Zeitraumes von 1968 bis 1974.

Es wurde dargestellt, daß das Schilddrüsenkarzinom eine der seltenen Tumoren ist und in der Bundesrepublik Deutschland an elfter Stelle der Krebstodesfälle steht. Die Morbidität unterliegt regionalen Schwankungen und wird im Mittel mit 0,1 bis 0,03/Mill, die Häufigkeit des Sektionsgutes mit 0,4 bis 2,7 % der Malignome angegeben.

Prognostisch wichtig erscheint das histologische Muster des jeweiligen Malignoms:

Es erkrankten insgesamt 70,5 % der Patienten an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom (35 Patienten an einem papillären, 34 Patienten an einem gemischten papillär-follikulären und 19 Patienten an einem follikulären Schilddrüsenkarzinom), 5,7 % an einem medullären Schilddrüsenkarzinom, 8,1 % erkrankten an einem entdifferenzierten Schilddrüsenmalignom und 12,5 % an einem Onkozytom. Als wesentlichstes Kriterium kann herausgestellt werden, daß die Mehrzahl der Fälle an einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom erkranken.

Relativ zur Patientenzahl lag die Todesrate mit 2 Patienten innerhalb der Gruppe des entdifferenzierten Schilddrüsenkarzinoms am höchsten.

Im untersuchten Patientenkollektiv wurde äußersten Wert auf eine kontrollierte Nachbehandlung gelegt. Diese wurde zunächst in viertel-, dann in halbjährlichen und schließlich in jährlichen Abständen durchgeführt.

Die Abhängigkeit der Prognose von der Ersttherapie ergab folgendes Ergebnis: In allen Fällen erfolgte die chirurgische Intervention als primäre Maßnahme. Im Anschluß daran wurde bei entsprechender Indikation Radiojod appliziert bzw. eine externe Nachbestrahlung durchgeführt. Bei Anwendung von postoperativer Kombination von Radiojod und röntgenologischer Nachbehandlung ist aufgrund der Ergebnisse fünfmal mehr mit einer Metastasenbildung zu rechnen als z.B. im Kollektiv ohne Nachbestrahlung.

Rückschlüsse auf die Prognose konnten zum Zeitpunkt des Auftretens von Metastasen vor Einsetzen der Ersttherapie bzw. Anwendung der Schilddrüsenhormonsubstitutionsbehandlung gewonnen werden. Die häufigste Metastasierung wurde in der Gruppe mit einem papillären und einem follikulären Schilddrüsenkarzinom festgestellt. In der Gruppe mit einem

medullären Schilddrüsenkarzinom wurde keine Metastasierung gefunden. Häufigster Ort der Metastasenbildung waren im vorliegenden Krankengut die Lungen.

Bei einer Gesamt-Patientenzahl von 123 wurden lediglich lO Todesfälle (9 Patienten an einem Schilddrüsenkarzinom und l Patientin an einem Magenneoplasma) gefunden. Dies ist auf die radikale Operation und anschließende Radiojodtherapie bei konsequenter Schilddrüsenhormonsubstitutionsbehandlung zurückzuführen. Hierbei konnten übereinstimmende Ergebnisse mit der Literatur gefunden werden (47, 237 a).

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ABBES, M., LEBRETON, E., PIEROTTI, Th., RICHELME, H.: A propos d'un protocole de traitement du cancer de la thyroide (72 observations). J.F.O.R.L. 21/7, 609 - 612 (1972).

2. ABBES, M., BOURGEON, A., LEBRETON, E., KHIEM, T.D., RICHELME, H.: Place de la thyreoidectomie totale dans le traitement du cancer thyroidien. Ann. Coir. 28/9, 753 - 761 (1974).

3. von ALBERTINI, A.: Histologische Geschwulstdiagnostik. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1955.

4. AKIN, J.T., SKANDALAKIS, J.E.: Technique of total thyroid lobectomy. Amer. Surg. 42/9 648 - 652 (1976).

5. ALMQUIST, S., TELENIUS-BERG, M., WÄSTHED, B.: Serum calcitonin in medullary thyroid carcinoma. Acta med. Scand. 196, 177 - 180 (1974).

6. AMINO, N., PYSHER, T., COHEN, E.P., DeGROOT, L.J.: Immunologic aspects of human thyroid cancer. Cancer 36, 963 - 973 (1975).

7. ANDERSSON, T., BIÖKLUND, A., LANDSBERG, T., ÄKERMAN, M., ASPEGREN, K., INGEMANSSON, S.: Combined therapy for undifferentiated giant and spindle cell carcinoma of the thyroid. Acta Otolaryngol 83, 372 - 377 (1977).

8. ARNOLD, J.E., PINSKY, S.: Comparison of ^{99m}Tc and ^{131}J for thyroid imaging. J. Nucl. Med. 17, 261 - 267 (1975).

9. AROSENIUS, K.E., GREVSTEN, S.: Preoperative recurrent laryngeal nerve paralysis in patients subjected to thyroid surgery. Upsala J. Med. 81/2, 93 - 95 (1976).

10. ASTERIS, G.T., DeGROOT, L.J.: Thyroid cancer relationship to radiation exposured and to pregnancy. J. Reprod. Med. 17/4, 206 - 216 (1976).

11. BALÁZS, Gy., KRASNAI, G.: Post-mortem Untersuchung des okkulten Schilddrüsenkarzinoms in kropfendemischen Gebieten. Wien. klin. Wschr. 86/12, 339 - 343 (1974).

12. BALÁZS, Gy., FAZAKAS, S., SZIKURSZKY, L.: Differential diagnostics and surgical indications of cold thyroid nodules. Acta Mad. Acad. Sci. Hung. 31/1-2 99 - 106 (1974).

13. BALÁZS, Gy., HÁJER, Gy., CSAKY, G., EZSELY, F.: Chirurgische Aspekte der Behandlung von Schilddrüsengeschwülsten nach vorhergehender Röntgenbestrahlung. Zbl. Chir. 98,1812 - 1816 (1973).

14. BANSI, H.W.: Krankheiten der Schilddrüse. In: Handbuch der Inn. Medizin VII/1. Teil, S. 475. Berlin - Göttingen - Heidelberg - Springer, 1955.

15. BAROIS, A., GROSBUIS, S., MILHAUD, G., GOULON, M.: Hyperthyrocalcitonémie persistante après thyroparathyroidectomie totale pour cancer medullaire du corps thyroide chez une enfant atteinte de neurocristopathie complexe. Ann. Med. interne 126/5, 377 - 386 (1975).

16. BARR, P., DANN, F.: Anaplastic thyroid carcinoma metastatic to skin. J. Cutaneous Path. 1/5, 201 - 206 (1974).

17. BAYLIN, S.B.: Medullary carcinoma of the thyroid gland. Use of biochemical parameters in detection and surgical management of the tumor. Surg. Clin. N. Amer. 54/2, 309 - 323 (1974).

18. BEAUGIE, J.M., BROWN, C.L., DUNIACH, I., RICHARDSON, J.E.: Primary malignant tumors of the thyroid. The relationship between histological classification and clinical behaviour. Brit. J. Surg. 63/3, 173 - 181 (1976).

19. BEAUGIE, J.M., BELCHETZ, P.E., BROWN, C.L., FRANKEL, R.J., LLOYD, M.H.: Management of familial medullary thyroid carcinoma and phaechromocytoma. Proc. Roy. Soc. Med. 68, 179 (1975).

20. BECKER, F.O., ECONOMOU, S.G., SOUTHWICK, H.W., EISENSTEIN, R.: Adult thyroid cancer after head and neck irradiation in infancy and childhood. Ann. Intern. Med. 83/3, 347 - 351 (1975).

21. BECKER, J.: Mega-Volttherapie-Indikationen und Ergebnisse. Strahlentherapie 139, 0261 - 0270 (1970).

22. BEIERWALTES, W.H., HARNESS, J.K., THOMPSON, N.W. SISSON, J.C.: Treatment of distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. J. Nucl. Med. 15/6, 477 (1974).

23. BELL, G.O.: Cancer of the thyroid. Med. Clin. N. Amer. 59, 459 - 470 (1975).

24. BERARD, L., DUNET, Ch.: Le cancer thyroidien. Dosin, Paris (1924).

25. BERCHTOLD, R., GRETILLAT, P.A., KOENIG, M.P., PEDRINIS, E., ROESLER, U.: Die Bedeutung des sog. kalten Knotens in der Kropfchirurgie. Schweiz. Med. Wschr. 104, 449 (1974).

26. van den BERG, A., KLEIN, U., KAMMENHUBER, K.: Klinische und nuklearmedizinische Aspekte zur Diagnose und Therapie der Struma maligna. Saarl. Ärzteblatt 11, 625 (1970).

27. BIRKENHÄGER, J.C., UPTON, G.V., SELDENRATH, H.J., KRIEGER, D.T., TASHJIAN, A.H.,Jr.: Medullary carcinoma thyroid: ectopic production of peptides with ACTH-like, Corticotrophin releasing factor-like and Prolactin production-stimulating activities. Acta Endocrin. 83, 280 - 292 (1976).

28. BISBEE, A.C., THOENY, R.H.: Malignant lymphoma of the thyroid following irradiation. Cancer 35, 1296 - 1299 (1975).

29. BLOCK, M.A., MILLER, J.M., HORN, R.C.: Thyroid carcinoma with cervical lymph node metastasis. Amer. J. Surg. 122, 458 - 463 (1971).

30. BLUM, M., GOLDMAN, A.B.: Improved diagnosis of "non-delineated" thyroid nodules by oblique scintillation scanning and echography. J. Nucl. Med. 16/8, 713 - 715 (1975).

31. BOCKELMANN, D., DÖRR, D., LINDER, F., OELLERS, B., RÖHER, H.D., RUDOLPH, H., TRUMM, F.A.: Zur Pathologie und Therapie der Struma maligna. Dtsch. Med. Wschr. 95, 666 (1970).

48. CRILE, G., Jr.: Carcinoma of the thyroid after radiation of the neck. Surg. Gynec. Obstet. 141/4, 602 - 603 (1975).

49. CRILE, G., Jr.: Endocrine dependency of papillary carcinomas of the thyroid. J. Amer. med. Ass. 195, 101 (1966).

50. CROCKFORD, P.M., BAIN, G.O.: Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. C.M.A.J. 110, 1029 - 1032 (1974).

51. COLCOCK, B.P.: Modern indications for thyroidectomy. Amer. J. Surg. 122, 296 - 299 (1971).

52. CUMMINGS, C.W., WEYMULLER, E., GOODMAN, M.L.: Follicular carcinoma of Hurthle-Cell type as cause of hemoptysis. Ann. Otol. 84, 182 - 186 (1975).

53. DABELS, J., PIETSCH, P., KRUEGER, M.: Erfahrungen in der Diagnostik und interdisziplinären Kombinationsbehandlung maligner Tumoren. Z. Ges. Inn. Med. 29/13, 537 - 540 (1974).

54. DAMIAN, A., ANGELSCU, E., STOENESCU, D., OPROIU, A.: La chirurgie comme traitement du cancer thyroidien. Acta Chir. Bel. 74, 474 - 482 (1975).

55. DEFTOS, L.J., PARTHEMORE, J.G.: Secretion of parathyroid hormone in patients with medullary thyroid carcinoma. J. Clin. Invest. 54/2, 416 - 420 (1974).

56. DeGROOT, L.J.: Thyroid carcinoma. Med. Clin. N. Amer. 59/5, 1233 - 1246 (1975).

57. DeGROOT, L.J., TANBURY, J.B.: John Wiley & Sons, New York 667 (1975).

58. DeMATTEIS, R., FIORINI, A., CARPANI, G., CALVO, F.: Su un caso di carcinoma follicolare della tiroide con metastasi captanti, trattato con terapia chirurgica ed isotopica. Min. Chir. 30, 602 - 614 (1975).

59. DEPISCH, D., DINSTL, K., KEMINGER, K.: Sarcoma of the thyroid. Bull. Soc. Int. Chir. 33/2, 112 - 118 (1974).

60. DEPISCH, D., DINSTL, K., KEMINGER, K.: Das Schilddrüsensarkom im Endemiegebiet. Bruns' Beitrag Klin. Chir. 220/4, 379 - 404 (1973).

61. DEPISCH, D., DINSTL, K., KEMINGER, K.: Die Lebenserwartung des Schilddrüsenkarzinoms im Kindesalter. Langenbecks Arch. Chir. 329, 154 - 155 (1971).

62. DIETZ, R.: Contribution to the differential diagnosis of cancer of the thyroid gland. Strahlentherapie 150/1, 22 - 27 (1975).

63. DJALILIAN, M., BEAHRS, O.H., DAVINE, K.D., WEILAND, L.H., De SANTO, L.W.: Intraluminal involvement of the larynx and trachea by thyroid cancer. Amer. J. Surg. 128, 500 - 504 (1974).

64. DOLL, R.: Summarizing statements on results of treatments. In: Thyroid Cancer, Hedinger, Chr., Vol. 12 U.I.C.C. Monograph. Springer-Verlag, New York, 309 - 312 (1969).

65. DUPUYTREN, G.: Zur Geschichte der Schilddrüsen- und Kropfforschung im 19. Jahrhundert.
Zit. nach Bornhauser.
Verlag Sauerländer & Co., Aarau 1951.

66. DROESE, M., KEMPKEN, K.: Die Feinnadelpunktion in der Schilddrüsendiagnostik.
Med. Klin. 71/6, 229 - 234 (1976).

67. EARLE, J.: Thyroid cancer. Delayed effects of head and neck irradiation in children.
West. J. Med. 123/4, 340 (1975).

68. ECKHARDT, B.: Schilddrüsenadenom mit diffusen Knochenmetastasen.
Zbl. Chir. 95, 208 - 212 (1970).

69. EGGLOFF, B.: Bösartige Schilddrüsengeschwülste mit besonderer Berücksichtigung maligner Rezidive primär gutartiger Kröpfe.
Schweiz. med. Wschr. 91, 424 - 430 (1961).

70. von EISELSBERG, A.: Die Krankheiten der Schilddrüse.
Dtsch. Chir. 38, 1901

71. EISENBERG, H.: Survival experience of cancer of the thyroid by various treatments as experienced in a total population group.
In: Thyroid Cancer. Hedinger, Chr., Vol. 12 U.I.C.C. Monograph.
Springer-Verlag, New York, 305 - 309 (1969).

72. ENGELKEN, G., HYMMEN, P., WIELAND, C.: Strahlentherapie der Struma maligna.
Chirurg 47, 435 (1976).

73. ERHARDT, P.: Cancer of the thyroid. Zit. nach Pemberton, G.J., Black, M.
Amer. Cancer Soc. New York, 1954.

74. EXELBY, P.E., FRAZELL, E.L.: Carcinoma of the thyroid in children (Symposium) Surg. Clin. N. Amer. 49, 249 - 259 (1963).

75. FAVUS, M.J., SCHNEIDER, A.B., STACHURA, M.E., ARNOLD, J.E., YUN RYO, U., PINSKY, S.M., COLMAN, M., ARNOLD, M.J., FROHMAN, L.A.: Thyroid cancer occuring as a late consequence of head- and neck irradiation. Evaluation of 1056 patients. New Engl. J. Med. 294, 1019 - 1025 (1976).

76. FIERSTEIN, J., SESSIONS, D.G., THAWLEY, S.E., OGURA, J.H.: Medullary carcinoma of the thyroid. Laryngoscope 86, 1594 - 1601 (1976).

77. FISCHER, E.R., GREGORIO, R., SHOEMAKER, R.: The derivation of the so-called "giant cell" and "spindle cell" undifferentiated thyroidal neoplasms. Amer. J. Clin. Path. 61/5, 680 - 689 (1974).

78. FRANK, Th., ZOLLIKOFER, Chr.: Möglichkeiten der Ultrasonographie im Rahmen der Schilddrüsendiagnostik. Fortschr. Röntgenstr. 124/5 458 - 465 (1976).

79. FRANSSILA, K.O. Prognosis in thyroid carcinoma. Cancer 36, 1138 - 1146 (1975).

80. FREEMAN, D.H., LINDSAY, S.: Medullary carcinoma of the thyroid gland: A clinico-pathologico study of 33 patients. S 1009. In: Current topics in thyroid research. Proceed. Fifth Intern. Thyroid Conference, Rome 1965.

81. FROHWEIN, V.: Differential diagnosis of the cold thyroid node by fine needle biopsy. Chir. Praxis 101/3, 431 - 450 (1975).

82. GALLI, G., SALVO, D., TRONCONE, L., De ROSSI, G.: Combined thermography and isotope scanning in thyroid pathology. Acta Radiol. Ser. Diagn. 15/6, 656 - 661 (1974).

83. GALVAN, G.: Feinnadelpunktion bei kalten Strumaknoten. Münch. Med. Wschr. 119/2, 229 - 232 (1977).

84. GALVAN, G., POHL, G.B., SKERBISCH, I.: Die Feinnadelpunktion "kalter" Strumaknoten bei 4555 Patienten eines Strumaendemiegebietes. Ergebnisse und klinische Bedeutung. Schweiz. med. Wschr. 106/37, 1247 - 1251 (1976).

85. GARDNER, L.W.: Hürthle-cell tumors of the thyroid. Arch. Path. 59, 372 (1955).

86. GEISSL,G., HEINZE, H.G., PICKARDT, C.R.: TSH-Spiegel nach Schilddrüsenhormonentzug bei athyreoten Schilddrüsenkarzinom-Patienten. Münch. Med. Wschr. 119/20, 692 - 700 (1977).

87. GEISSINGER, W.T., HORSLEY, J.S., PARKER, F.P., ALRICH, E.M.: Carcinoma of the thyroid. Ann. Surg. 179/5, 734 - 739 (1974).

88. GERSHENGORN, M.C., IZUMI, M., ROBBINS, J.: Use of Lithium as an adjunct to radioiodine therapy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 42/1, 105 - 111 (1976).

89. GHOSE, M.K., GENUTH, S.M., ABELLERA, R.M., FRIEDMAN, S., LIDSKY, J. Functioning primary thyroid carcinoma and metastases producing hyperthyroidism. J. Clin. Endocr. 33, 639 (1971).

90. GILIBERT, E.: Adversia medico practica. Aus: Walther, P.F. von: Neue Heilart des Kropfes. Sulzbach 1817, 9. gr.

91. GLANZMANN, Ch., HORST, W., LÜTOLF, U.M.: Therapie und Prognose der Struma maligna. Therapiewoche 27, 59 - 72 (1977).

92. GORDON, P.R., HUVOS, A.G., STRONG, E.W.: Medullary carcinoma of the thyroid gland. Cancer 31, 915 - 924 (1973).

93. GOTTLIEB, J.A., HILL, C.S.: Adriamycin therapy in thyroid carcinoma. Cancer Chemother. Rep. 6, 283 - 296 (1975).

94. GREBE, S.F., SCHULTIS, K.: Die Therapie der Schilddrüsenerkrankungen. Med. Welt 23/9, 279 - 281 (1972).

95. GOLDENBERG, I.S., LUTWAK, L., ROSENBAUM, P.J., HAYES, M.A.: Thyroid-adrenocortical metabolic interrelations. J. clin. Endocr. 15, 227 (1955).

96. GREENSPAN, F.S.: Radiation exposure and thyroid cancer. JAMA 237, 2089 (1977).

97. HACKENBERG, K., REINWEIN, D., HORSTER, F.A.: Besonderheiten und Behandlung der Schilddrüsenmalignome. Materia Medica Nordmark 22/4, 185 - 191 (1970).

98. HAFERKAMP, O.: Morphologie des Schilddrüsenkazinoms. Therapiewoche 27, 13 - 17 (1977).

99. HAFF, R.C., SCHECTER, B.C., ARMSTRONG, R.G., EVANS, W.E.: Factors increasing the probability of malignancy in thyroid nodules. Amer, J. Surg. 131, 707 - 709 (1976).

100. HALTER, A.: Zum Problem der malignen Rezidivstruma. Schweiz. med. Wschr. 106, 210 - 217 (1976).

101. HAMPERL, H.: Onkocytes and the so-called Hürthle-cell tumor. Arch. Path. 51, 563 (1950).

102. HAMPERL, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie. 24./25. Aufl. Springer-Verlag Berlin - Göttingen - Heidelberg 1960.

103. HARDIN, W.J., HARDY, J.D.: Carcinoma of the thyroid gland. Surg. Gynec. Obstet. 132, 450 - 456 (1971).

104. HARNESS, J.K., THOMPSON, N.W., SISSON, J.C., BEIERWALTES, W.H.: Differentiated thyroid carcinomas. Treatment of distant metastases. Arch. Surg. 108/4, 410 - 417 (1974).

105. HAWK, W.A., HAZARD, J.B.: The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. Cleveland clin. O. 43/4, 207 - 216 (1976).

106. HAZARD, J.B., HAWK, W.A., CRILE, G., Jr.: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid, a clinico-pathologic entity. J. Clin. Endocrinol. Metab. 19, 152 - 161 (1959).

107. HAZARD, J.B.: Nomenclature of thyroid tumors. In: Young, S., Inman, D.R.: Thyroid neoplasms, 3 - 37, Academic Press, London - New York 1968.

108. HEBERER, G.: Reinterventionen beim Schilddrüsenmalignom. Langenbecks Arch. Chir. 342/ Kongr., 207 - 214 (1976).

109. HEDINGER, Chr.: Thyroid cancer. Vol. 12 U.I.C.C. Springer-Verlag, Berlin- Heidelberg - New York 1969.

110. HEDINGER, Chr.: Differenzierung und Klassifizierung der Schilddrüsentumoren. Regens. Jb. ärztl. Fortbildung 18, 168 - 171 (1970).

111. HEDINGER, Chr., SABIN, L.H.H.: Klassifizierung der Schilddrüsentumoren. Schweiz. med. Wschr. 105, 997 - 1000 (1975).

112. HEGEMANN, G.: 125. Rundgespräch zum Thema Geschwulstbehandlung, Operation oder Bestrahlung. Langenbecks Arch. Chir. 337, 753 - 755, Kongreßbericht (1974).

113. HEIMANN, P.: Papillary and follicular carcinoma of the thyroid. Bull. Soc. Int. Chir. 34/6, 429 - 432 (1975).

114. HEINZE, H.G., SCHINEIS, E.: Malignome der Schilddrüse. Behandlungsergebnisse bei 305 Patienten. Strahlentherapie 152, 114 - 125 (1976).

115. HEINZE, H.G.: Therapie der Schilddrüsenmalignome. Dtsch. med. Wschr. 98, 996 - 997 (1973).

116. HEINZE, H.G., PICHLMAIER, H.: Diagnostik und Therapie der Struma maligna. Der Internist 13, 148 - 158 (1972).

117. HEINZE, H.G., SCRIBA, P.C.: Struma maligna: Endokrinologie und Diagnostik. Chirurg 47, 422 - 428 (1976).

118. HEISSEN, E., POLL, W., STRÖTGES, M.W.: Die chirurgisch-radiologische Kombinationsbehandlung maligner Schilddrüsentumoren. Chirurg 44, 49 - 52 (1973).

119. HEITZ, P., MOSER, H., STAUB, J.J.: Thyroid cancer. A study of 573 thyroid tumors and 161 autopsy cases observed over a thirty year period. Cancer 37, 2329 - 2337 (1976).

120. HEMPELMANN, L.H.: Neoplasms in youthful populations following X-ray treatment in infancy. Environ. Res. 1, 338 - 358 (1967).

121. HERMANEK, P.: Die maligne Struma. Pathologische Anatomie und funktionelle Eigenschaften. Fortschr. Med. 94/28, 1561 - 1564 (1976).

122. HOEFER, R.: Radiojodtherapie des Schilddrüsenkarzinoms. Therapiewoche 27/1, 53 - 58 (1977).

123. HOLMQUEST, D.L., LAKE, P.: Sudden hemorrhage in metastatic thyroid carcinoma of the brain during treatment with iodine 131. J. Nucl. Med. 17/4, 307 - 309 (1976).

124. HORN, J., PFARR, B., ZIEGLER, R.: Die Calcitoninbestimmung als Möglichkeit zur Beurteilung des Operationserfolges beim medullären Schilddrüsenkarzinom. (C-Zellen-Karzinom). Langenbecks Arch. Chir. Sup. 231 - 234 (1975).

125. HORN, R.C. Jr.: Carcinoma of the thyroid. Description of a distinctive morphological variant and report of seven cases. Cancer 4, 697 - 707 (1951).

126. HORST, W.: Radiojod in Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenneoplasmen. In: Künstliche Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie. Hrsg. H. Schwiegk und F. Turba, 2. Aufl., Berlin - Heidelberg - New York, Springer-Verlag 1961.

127. HORSTER, F.A., KLUSMANN, G., WILDMEISTER, W.: Der Kropf: Eine endemische Krankheit in der Bundesrepublik? Dtsch. med. Wschr. 100, 8 (1975).

128. HORSTER, F.A., WILDMEISTER, W., BÖHM, C.: Zur Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenkrankheiten. Scripta medica Merck 2; 7. Aufl. (1977).

129. HORSTER, F.A., WILDMEISTER, W.: Zytologie bei Schilddrüsenkarzinom. Therapiewoche 27, 18 - 23 (1977).

130. HORSTER, F.A., NOAH, D., WILDMEISTER, W.: Autonome Adenome der Schilddrüse können Malignome kaschieren. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83. Bd., Bergmann-Verlag, München 1977.

131. HUEFFNER, M., MUNZIGER, H., PAPKE, H., BARWICK, D., BAHNER, F., SCHENCK, P., RÖHER, D.: Prinzipien der Hormonsubstitution bei thyroidektomierten Schilddrüsenkarzinompatienten. Radiologe (Berl.) 15/6, 245 - 250 (1975).

132. HUNDESHAGEN, H., DAHLGRÜN, H., MARISS, P., SIPPEL, R., CREUTZIG, H.:
Differenziertes Schilddrüsenkarzinom - erste Ergebnisse einer standardisierten Behandlung bei 256 Patienten. 57. Tagg. Dtsch. Röntgenges. Essen, 1976.

133. JADOUL, D., GLANZMANN, Ch., LÜTOLF, U., HAHNLOSER, P.:
Die kombinierte chirurgisch-radiotherapeutische Behandlung des papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomes. Helv. chir. Acta 43, 635 - 640 (1976).

134. JANIK, J.:
Die Zytologie der Schilddrüse in der Diagnostik sog. "kalter Knoten". In: Schleusener, H., Weinheimer, B.: Schilddrüse. 76 - 86 (1973, Thieme, Stuttgart 1974.

135. JEREB, B., STERNSWARD, J., LÖWENHAGEN, T.:
Anaplastic giant-cell carcinoma of the thyroid. A study of treatment and prognosis. Cancer 35, 1293 - 1295 (1975).

136. JUNGINGER, Th., FINSTEREK, H., PICHLMAIER, H.:
Die Punktionsdiagnostik von Schilddrüsenkrankheiten. Münch. Med. Wschr. 115, 306 (1973).

137. KAGAN, A.R., NUSSBAUM, H., CHAN, P., LEVIN, R.:
Thyroid carcinoma. Is post-operative external irradiation indicated? Oncology (Basel) 29/1 40 - 45 (1974).

138. Van KAICK, G.:
Die onkozytären Geschwülste der Schilddrüse. Großzelliges Adenom der Schilddrüse, Huerthle-Zell-Tumor. Med. Welt 21, 668 - 671 (1970).

139. KAPLAN, E.L., TAYLOR, J.: Recent developments in radiation induced carcinoma of the thyroid. Surg. Clin. N. Amer. 56/1, 199 - 205 (1976).

140. KATENKAMP, D., STILLER, D.: Morphologie und Histochemie der medullären (soliden) Schilddrüsenkarzinome. Zbl. Allg. Path. Anat. 118/6, 519 - 532 (1974).

141. KAUFMANN, C.: Die Schilddrüsenexstirpation beim Hunde und ihre Folgen. Arch. exper. Pathol. und Pharm. 18, 1884.

142. KAY, S., TERZ, J.J.: Ultrastructural observations on a follicular carcinoma of the thyroid gland. Amer. J. Clin. Path. 65/3, 328 - 336 (1976).

143. KEMINGER, K.: Struma maligna. Langenbecks Arch. Chir. 337, 721 - 728 (1974).

144. KESSLER, F.-J. Krankheiten der Schilddrüse. In: Innere Medizin in Praxis und Klinik. Hrsg. Hornbostel, H., Kaufmann, W., Siegenthaler, W. Bd. I, 4 - 17 ff) Thieme-Verlag, Stuttgart, 1973.

145. KEMPE, H., HOFFMANN, G.: Diagnostik und Behandlung des autonomen Adenoms der Schilddrüse mit Radiojod. Münch. Med. Wschr. 115, 206 (1973).

146. KIFFNER, E., RAITH, L.: Koinzidenz von medullärem Schilddrüsenkarzinom und Phäochromozytom. Münch. Med. Wschr. 118/6, 161 - 162 (1976).

147. KIRSTAEDTER,H.J.: Die Schilddrüsenzytologie. Saarl. Ärztebl. 26, 787 - 789 (1973).

148. KLEIN, E.: Die malignen Schilddrüsentumoren. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 66, 336 (1960).

149. KLEIN, E.: Die bösartigen Geschwülste der Schilddrüse. In: Oberdisse, K. und Klein, E.: Die Krankheiten der Schilddrüse. Berlin- Heidelberg- New York, Springer-Verlag, 470 - 520 (1967).

150. KLEIN, E.: Die Schilddrüse. Diagnostik und Therapie ihrer Krankheiten. Springer-Verlag, Berlin- Heidelberg - New York, 138 - 146 (1969).

151. KLEIN, E., KRACHT, J., KRÜSKEMPER, H.L., REINWEIN, D., SCRIBA,P.C.: Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten. Dtsch. Med. Wschr. 98, 2249 - 2251 (1973).

152. KLEIN, E., HEINZE, H.G., HOFFMANN, G., REINWEIN, D., SCHNEIDER, C.: Therapie der Schilddrüsenmalignome. Dtsch. Med. Wschr. 21/101, 835 - 839 (1976).

153. KLOPP, C.T., ROSVOLL, R.V., WINSHIP, T.: Is destructive surgery ever necessary for treatment of thyroid cancer in children. Ann. Surg. 165, 745 - 751 (1967).

154. KNAPPER, W.H., ZEA, J.M., HUVPS, A.G.: Carcinoma of the thyroid in children. Clin. Bull. 5/4, 156 - 160 (1975).

155. KNOOP, U., GENZ, U.: Lungenmetastasen durch Schilddrüsenkarzinom im Kindesalter nach Thoriumbehandlung. Z. Kinderheilk. 118/2, 117 - 127 (1974).

156. KOCHER, Th.: Über Kropfexstirpation und ihre Folgen. Arch. Klin. Chir. 29, 254 (1883).

157. KORNSTAD, L.: Organ-specific autoantibodies in thyroid cancer. Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A. Suppl. 248. 123 - 126 (1974).

158. KRISCH, K., JAKESZ, R., ERD, W.: Punktatzytologie benigner und maligner Schilddrüsenveränderungen. Münch. Med. Wschr. 118/43, 1383 - 1386 (1976).

159. KRÜGELSTEIN, F.: Die Kunst, die Krankheiten der Schilddrüse und den Kropf zu heilen. Gotha, 1827.

160. KRUEGER, M., THIEMANN, G., FINCK, W.: Diagnostik und Therapie von malignen Schilddrüsentumoren aus radiologischer Sicht. Radiobiol. Radiother. 17/4, 507 - 510 (1976).

161. KUEPPER, K.: Radiogenes Sarkom im Bereich der Schilddrüse. H.N.O. (Berl.) 24/3, 89 - 93 (1976).

162. KYRIAKIDES, G., SOSIN, H.: Anaplastic carcinoma of the thyroid. Ann. Surg. 179/3, 295 - 299 (1974).

163. LAM, C.R.: Malignant intrathoracic Hurthle-Cell-Tumor. Report of a case with 12 year survival following three palliative operations. Henry Ford Hospital Med. J. 22/2, 85 - 90 (1974).

164. LAMBERG, B.A., MAEKINEN, J., MURTOMAA, M.: Papillary thyroid carcinoma in a toxic adenoma. Nucl. Med. (Stuttg.) 15, 138 - 141 (1976).

165. LAMOUREUX, J.: An unusual concentration of radio pertechnetate in a patient with thyroid cancer. Amer. J. Roentgenol. 121/4, 714 - 715 (1974).

166. LANGHANS, Th.: Über die epithelialen Formen der malignen Struma. Virchows Arch. Path. Anat. 189, 69 (1907).

167. LEBERT, H.: Die Krankheiten der Schilddrüse. Breslau, 1862.

168. LENIO, P.T.: External irradiation in treatment of papillary carcinoma of the thyroid. Amer. J. Surg. 131/3, 281 - 283 (1976).

169. LEOUTSAKOS, B., GEORGIADIS, N.: Malignant tumors of the thyroid. Int. Surg. (Chic.) 61/9, 455 - 459 (1976).

170. LEVI, E.: Carcinoma of thyroid with metastases to lungs. N.Y. St. J. Med. 75/9, 1544 - 1546 (1975).

171. LI, F.P., CASSADY, J.R., JAFFE, N.: Risk of second tumors in survivors of childhood cancer. Cancer (Philad.) 35/4, 1230 - 1235 (1975).

172. LIETZ, H.: Pathologische Anatomie der Schilddrüsentumoren. In: Schilddrüse. Schleusener, H., Weinheimer, B. Thieme-Verlag 60 - 69, 1973.

173. LINDAHL, F.: Papillary thyroid carcinoma in Denmark 1943 - 1968. Cancer (Philad.) 36/2, 540 - 552 (1975).

174. LINDAHL, F.: Anaplastic thyroid carcinoma in Denmark 1943 - 1968. Dan. med. Bull. 23/3, 120 - 128 (1976).

175. LINDAHL, F.: Follicular thyroid carcinoma in Denmark 1943 - 1968. Dan. med. Bull. 23/3, 107 - 119 (1976).

176. LINDAHL, F.: Sarcoma of the thyroid gland. Twenty-two cases in Denmark 1943 - 1968. Dan. med. Bull. 23/3, 103 - 107 (1976).

177. LOEHRS, U.: Die pathologische Anatomie der Struma maligna. Chirurg 47, 413 - 421 (1976).

178. LÖWHAGEN, T., SPRENGER, E.: Cytologica presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear. A review of 60 cases. Acta Cytol. (Balt.) 18/3, 192 - 197 (1974).

179. LÜCKE, A.G.: Krankheiten der Schilddrüse. Hdb. allg. und spez. Chir. Hrsg. Pittna und Billroth, Erlangen, (1965 - 1882), 3. Bd. 1. Abtlg. 184 - 189.

180. McCLINTOCK, J.T.: Thyroid cancer after radioactive iodine therapy. J. Amer. Med. Ass. 228/3, 290 (1974).

181. McCOWEN, K.D., ADLER, R.A., VERDON, T., HOFELDT, F.D.: Low dose radioiodine thyroid ablation in postsurgical patients with thyroid cancer. Amer. J. Med. 61, 52 (1976).

182. McCONNON, J.K., WESTARP, C. von MITCHELL, R.I.: Follicular carcinoma of the thyroid with functioning metastases and clinical hyperthyroidism. Canad. Med. Ass. J. 112, 724 - 727 (1975).

183. McCORMICK, K.R.: Bone metastases from thyroid carcinoma. Cancer 19, 181 - 184 (1966).

184. MARKGRAF, E., WALDMANN, G., BARTEL, M.: Sklerosierende Mikrokarzinome der Schilddrüse als Nebenbefund bei autonomem Adenom. Zbl. Chir. 101/21, 1324 - 1328 (1976).

185. MEANS, H.G., DeGROOT, C.J., STANBURG, J.B.: The thyroid and its diseases. McGraw Hill Book Comp., New York, 1963.

186. MEISSNER, W.A., WARREN, S.: Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor pathology. Second Series, fasc. 4, A.F.I.P. Washington 1969 (Neue Aufl. der 1953 erschienenen Aufl.).

187. MEISSNER, W.A., McMANUS, R.G.: A comparison of the histologic pattern of benign and malignant thyroid tumors. J. Clin. Endocrinol. 12, 1474 (1952).

188. MERKLE, P., KAMPSHOFF, E.: Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms. Therapiewoche 27, 11 - 12 (1977).

189. MEYER, G., ADAM, W.E.: Nuklearmedizinische Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms. Therapiewoche 27/1, 24 - 29 (1977).

190. MODAN, B., RON, E., WERNER, A.: Thyroid cancer following scalp irradiation. Radiology 123/3, 620 - 622 (1976).

191. MOSONYI, L.: Diagnosis and indications to surgical treatment of endocrine tumors. Mat. Med. Pol. 8/3, 331 - 338 (1976).

192. MÜLLER, W.: Krankheiten der Schilddrüse. Jenaische Zeitschr. f. Medizin u. Naturwissenschaft, Bd. VI, Heft III, 1870.

193. MULDER, H., SU, C.A.P.F.: Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Dtsch. Med. Wschr. 102, 479 - 482 (1977).

194. MUSTARD, R.A.: The role of surgery in the management of thyroid cancer. Canad. Med. Ass. J. 113, 109 - 113 (1975).

195. NAGAMACHI, Y., NAKAMURA, T., YAMADA, T.: Hurthle cell adenoma of the thyroid in identical twins with 13 year follow up. Jap. J. Surg. 3/4, 212 - 217 (1973).

196. NEMEC, J., SILINK, K., SCUMAR, J.: Childhood thyroid cancer. Acta Univ. Carol. Ser. Med. (Praha) 21/5-6, 405 - 479 (1975).

197. NERACHER, H., HEDINGER, Chr.: Klassifizierung der Schilddrüsenmalignome der WHO 1974. Histologische Nachkontrolle von 327 bösartigen Schilddrüsentumoren. Schweiz. med. Wschr. 105/33, 1052 - 1056 (1975).

198. NISHIYAMA, R.H., DUNN, E.L., THOMPSON, N.W.: Anaplastic spindle-cell and giant-cell tumors of the thyroid gland. Cancer 30, 113 - 127 (1972).

199. OBERDISSE, K., KLEIN, E.: Die Krankheiten der Schilddrüse. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1967.

200. PARACELSUS De struma vulgo. Der Kropf (1577). In: Paracelsus sämtliche Werke, Bd. IV, S. 222. Hrsg. K. Südhoff, München - Berlin 1931.

201. PAGENSTECHER, S.: Behandlung von Schilddrüsenmalignomen. Therapiewoche 26/2, 134 - 138 (1976).

202. PEMBERTON, J.J., BLACK, M.: Cancer of the thyroid. Amer. Cancer Soc. New York 1954.

203. PFANNENSTIEL, P.: Kritische Bewertung der Schilddrüsenszintigraphie. Med. Klin. 72/1. 1 - 7 (1977).

204. PFANNENSTIEL, P.: Diagnostik der benignen und der malignen Struma. Therapiewoche 24/21, 2396 - 2408 (1974).

205. PFANNENSTIEL, P.: Der maligne Solitärknoten der Schilddrüse. Med. Welt 27 (N.F.) 2119 - 2125 (1976).

206. PICHLMAIER, H., JUNGINGER, Th.: Chirurgische Therapie des Schilddrüsenmalignoms. Med. Klin. 70/4, 158 - 162 (1975).

207. PICKARDT, C.R., SCRIBA, P.C.: Schilddrüsenwachstum und Schilddrüsenüberfunktion bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Dtsch. Med. Wschr. 95, 2166 (1970).

208. PUSTERLA, E., HEDINGER, Chr.: Die Häufigkeit medullärer Schilddrüsenkarzinome bei ein- und doppelseitigem Phäochromozytom. Schweiz. med. Wschr. 105, 83 - 87 (1975).

209. De QUERVAIN, F.: Die Struma maligna. Enke, Stuttgart, 1941.

210. RABENHORST, G., KRIEGEL, L.: Zur Diagnose und Therapie von Schilddrüsentumoren mit langem klinischem Verlauf. Dtsch. Med. Wschr. 100/11, 533 - 535 (1975).

211. REINWEIN, D.: Der maligne Solitärknoten der Schilddrüse. Med. Welt 27 (N.F.), 2315 - 2319 (1976).

212. REVERDIN, J.L., REVERDIN, A.: Note sur vingt-deux opérations de goitre. Rev. méd. Suisse rom., 3 - 309 (1883).

213. RICCABONA, G., ZECKMANN, W., FILL, H.: Cytostatic drug therapy of thyroid cancer. Excerpta Med. Amsterdam 378. 583 - 585 (1976).

214. RICCABONA, G.: Anwendung von Radionukliden bei der Diagnose und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. Wien. med. Wschr. 127/3, 97 - 101 (1977).

215. RÖHER, H.D., NIEVERGELT, R., WAHL, R.: Zur Behandlung bösartiger Schilddrüsentumoren. Münch. Med. Wschr. 119/18, 603 - 606 (1977).

216. RÖHER, H.D., WAHL, R., NIEVERGELT, R.: Complications and prognosis of more radical surgery for thyroid cancer. An analysis of 270 patients. Bull. Soc. Int. Chir. 34/6, 433 - 437 (1975).

217. RÖHER, H.D., PIEPER, M., RUDOLPH, H., SCHÜTZE, U.: Bösartige Schilddrüsentumoren im Kindesalter. Diagnostische und therapeutische Fortschritte in der Krebschirurgie. Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 135 - 141 (1971).

218. RUCHTI, C., GRETILLAT, P.A. PEDRINIS, E., LOCHER, G.W.: Großzellige Tumoren (sog. Hürthlezell-Tumoren) der Schilddrüse. Helv. Chir. Acta 43/1-2, 129 - 132 (1976).

219. RUSSELL, M.A., GILBERT, E.F., JAESCHKE, W.F.: Prognostic features of thyroid cancer. A long term follow up of 68 cases. Cancer (Philad.) 36/2, 553 - 559 (1975).

220. SCHERER, E.: Die perkutane Strahlentherapie maligner Schilddrüsentumoren. Röntgenblatt 28/12, 580 - 586 (1975).

221. SCHREML, W.: Derzeitiger Stand der zytostatischen Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. Therapiewoche 27, 75 - 77 (1977).

222. SCOTT, J.S.: Nonsurgical treatment of thyroid tumors and its results. Proc. Roy. Soc. Med. 67, 1106 - 1107 (1974).

223. SELLARS, J.R., THOMPSON, B.W., SCHAEFER, R.F.: Fibrosarcoma of the thyroid. Amer. Surg. 40/5, 315 - 318 (1974).

224. SHIELDS, J.A., FERRINGER, J.L.: Thyroid cancer. Amer. J. Surg. 133/2, 211 - 215 (1977).

225. SIPPLE, J.H.: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. Amer. J. Med. 31, 163 - 166 (1961).

226. SLOAN, L.W.: Of the origin and behaviour of thyroid cancer. J. Clin. Endocrinol. 14, 1309 (1952).

227. SPELSBERG, F., HEBERER, G.: Die Struma maligna. Dtsch. Ärzteblatt 24, 1605 - 1611 (1977).

228. STAHLSCHMIDT, H., LOTH, R., SCHICK, P., LENNER, V.: Zur chirurgischen Therapie der Struma maligna. Therapiewoche 27, 3294 - 3301 (1977).

229. TELENIUS-BERG, M.: Diagnostic studies in medullary carcinoma of the thyroid. New methods for early diagnosis in families with Sipple's syndrome. Acta med. Scand. 200/Supp. 597 (60 P) (1976).

230. THALMANN, A.: Die Häufigkeit der Struma maligna am Berner Pathologischen Institut von 1910 - 1950 und ihre Beziehung zur Jodprophylaxe des endemischen Kropfes. Schweiz. med. Wschr. 84, 473 (1954)

231. THOMPSON, N.W., DUNN, E.L. BATSAKIS, J.G., NISHIYAMA, R.H.: Hurthle-cell lesions of the thyroid gland. Surg. Gynec. Obstet. 139/4, 555 - 560 (1974).

232. TOLLEFSEN, H.R., SHAH, J.P., HUVOS, A.G.: Hurthle-cell carcinoma of the thyroid. Amer. J. Surg. 130/4, 390 - 394 (1975).

233. TURNER, J.W., SPENCER, R.P.: Thyroid carcinoma presenting as a pertechnetate "hot" nodule, but without ^{131}J uptake. Case report. J. Nucl. Med. 17/1, 22 - 23 (1976).

234. UEHLINGER, E.: Klassifikation der WHO. In: Thyroid cancer. Hedinger, Chr. Springer-Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1969.

235. VATER, A.: Zit. nach Krügelstein: Die Kunst, die Krankheiten der Schilddrüse und des Kropfes zu heilen. Gotha 1827 (In der Henning'schen Buchhandlung).

236. VIRCHOW, R.: Die krankhaften Geschwülste. Bd. 3, 1.Hälfte (33 Vorlesungen im Wintersemester 1862/63).

237. VIRCHOW, R.: Zit. nach Pemberton, J.J. Black. M.: Cancer of the thyroid. Amer. Cancer Soc. New York 1954.

237a: WACHA, H., UNGEHEUER, E., BERNER, H.: Zur Prognose der Struma maligna. Med. Klinik 73 (17), 621 - 625 (1978).

238. WAHL, R., NIEVERGELT, J., RÖHER, H.D., OELLERS, B.: Radikale Thyreoidektomie wegen maligner Schilddrüsentumoren. Dtsch. Med. Wschr. 102, 13 - 20 (1977).

239. WALTHARD, B.: Der Gestaltwandel der Struma maligna in bezug auf die Jodprophylaxe des Kropfes. Schweiz. med. Wschr. 93, 809 (1963).

240. WALTHER, P.F. von Neue Heilart des Kropfes. Sulzbach 1817, 9. gr.

241. WARREN, S., MEISSNER, W.A.: Tumors of the thyroid gland. In: Atlas of tumor pathology. Sect. 4; Fasc. 14, A.F.I.P. Washington 1953.

242. WEGELIN, C.: Die Schilddrüse. In: Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie. Hrsg. Lubarsch, O., Henke, F., Rösle, R., Uehlinger, E. Springer-Verlag, Berlin 1926.

243. WEGELIN, C.: Über das Stroma der normalen und pathologischen Schilddrüse. Frankf. Z. Path. 4, 1910.

244. WERNER, S.C.: The thyroid. Harper & Row, New York, 300 (1971).

245. WILDMEISTER, W.: Frühdiagnostik der Schilddrüsenmalignome. Fortschr. Med. 95/14, 923 - 930 (1977).

246. WILDMEISTER, W., DEGENHARDT, B.: Zur Diagnose des "kalten Knotens" der Schilddrüse. Med. Welt 24 (N.F.), 1123 (1973).

247. WILLIAMS, E.D., BROWN, C.L., DOMIACH, J.: Familial syndromes associated with medullary carcinoma of the thyroid S. 20. In: Current topics in thyroid research. Proceeding of the Fifth Internat. Thyroid Conf., Rome 1965. Academic Press, New York and London 1965.

248. WILLIAMS, E.D.: The histogenesis and function of medullary carcinoma of the thyroid. In: Thyroid neoplasia 103 - 108. Academic Press, London - New York 1968.

249. WILLIAM, O.R., IBANEZ, M.L., HILL, C.S., Jr., CLARK, R.L., WHITE, E.C.: Papillary and follicular thyroid carcinoma. Prognostic significance of type variation in 97 of 116 primary tumors studied by whole organ sections. In: Thyroid Neoplasia 109 - 133. Academic Press, London - New York 1968.

250. WILSON, S.M., PLATZ, Ch., BLOCK, G.M.: Thyroid carcinoma after irradiation. Characteristics and treatment. Arch. Surg. 100, 330 - 337 (1970).

251. WÖLFLER, A.: Zit. nach Pemberton, J.J., Black, M.: Cancer of the thyroid. Amer. Cancer Soc. New York 1954.

252. WOHLENBERG, H., PFANNENSTIEL, P.: In: Schilddrüse 1973. Hrsg. H. Schleusener, B. Weinheimer. Thieme-Verlag, Stuttgart 1974.

253. WOOLNER, L.B., BEAHRS, O.H., McCONAHEY, W.M., DEATING, F.R.: Classifications and prognosis of thyroid carcinoma. Ann. J. Surg. 102, 354 - 360 (1961).

254. WOOLNER, L.B.: Thyroid carcinoma. Pathologic classification with data and prognosis. Sem. nucl. Med. 1, 481 (1971).

255. ZECHMANN, W., RICCABONA, G.: Polyzytostatische Behandlung hochaggressiver Schilddrüsenmalignome. Z. Allg. Med. 51, 1304 - 1307 (1975).

256. ZIEGLER, R.: Klinik des medullären Schilddrüsenmalignoms. Therapiewoche 27, 34 - 42 (1977).

Herrn Prof. Dr. med. F.A. Horster danke ich für die Überlassung des Themas, die Durchsicht der Arbeit, sowie für die wertvollen Anregungen und die mir jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. W. Wildmeister möchte ich meinen Dank aussprechen für die wohlwollende Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 7.10.1944 wurde ich, Monika Luise Kress-Sander, geb. Sander, als einziges Kind der Eheleute Fritz und Sophia Alyda Sander, geb. van den Heuvel, in Rotterdam/Niederlande geboren.

Nachdem die Einschulung am 1.9.1951 an den St. Maria-Scholen in Rotterdam erfolgte, wechselte ich 1956 auf das Mädchengymnasium der Goethe-Schule I in Düsseldorf, wo ich 1965 die Hochschulreife erwarb.

Im Sommersemester 1965 begann ich das Studium der Humanmedizin in Köln, legte im Sommersemester 1966 das Vorphysikum ab und immatrikulierte mich anschließend an der Universität Düsseldorf.

Nach dem Wintersemester 1967/1968 bestand ich das Physikum, und am 26.7.1971 das Staatsexamen.

Vom 1.8.1971 bis zum 31.7.1972 war ich als Medizinalassistentin an der 2. Medizinischen Klinik und Poliklinik sowie der Chirurgischen Klinik der Universität Düsseldorf tätig. Die Approbation wurde mir am 1.8.1972 zuerkannt.

Anschließend übte ich die Tätigkeit der wissenschaftlichen Angestellten in der 2. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Düsseldorf vom 1.10.1972 bis zum 31.3.1977 aus. Zum 1.4.1977 wechselte ich in das Hospital zum Hl. Geist in Kempen/Niederrhein, um den Facharzt für Innere Medizin zu erwerben, der mir mit Wirkung vom 5.10.1977 zugesprochen wurde.

Seit dem 1.8.1978 bin ich als Oberärztin der Inneren Abteilung des Hospitales zum Hl. Geist tätig.

Fotodruck Mainz, 5100 Aachen, Neupforte 13, Nähe Markt, Telefon (02 41) 2 73 05